

Aus dem Funktionsbereich für Funktionelle Bildgebung
Leiter: Prof. Dr. med. Martin Lotze
aus dem Institut für Diagnostische Radiologie und Neuroradiologie
Direktor: Prof. Dr. med. Norbert Hosten
der Universitätsmedizin der Universität Greifswald

DISSERTATION

Beeinflussung der kognitiven Leistung durch so-tDCS während des Nachtschlafs bei
älteren gesunden Probanden: Explorative post-hoc Analyse verschiedener Faktoren
bezüglich der Ansprechbarkeit auf die elektrische Stimulation

Inaugural – Dissertation

zur

zur Erlangung des akademischen

Grades

Doctor medicinae
(Dr. med.)

der

Universitätsmedizin

der

Universität Greifswald

vorgelegt von:

Lena Alexa Reich

aus Berlin

Dekan: Prof. Dr. med. Karlhans Endlich

Gutachter/in: 1. Prof. Dr. med. Martin Lotze
2. Prof. Dr. rer. nat. Björn Rasch

Ort: Universitätsklinikum Greifswald

Datum der Disputation: 24.08.2020

Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Widmung	III
Inhaltsverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis	VII
Abbildungsverzeichnis	IX
Tabellenverzeichnis	X
Zusammenfassung	XI
Abstract	XIII
1 Einleitung	1
1.1 Gedächtnis	2
1.1.1. Klassifikation	2
1.1.2 Konsolidierung	3
1.2 Schlaf	4
1.2.1 Funktion des Schlafs	4
1.2.2 Schlafstadien und Schlafarchitektur	5
1.3 Gedächtniskonsolidierung und Schlaf	6
1.3.1 Theorien im Überblick	7
1.3.2 Neurobiologische Grundlagen der schlafbezogenen Gedächtnisbildung	9
1.4 Altersbezogene Veränderungen	10
1.4.1 Veränderungen des Schlafs	10
1.4.2 Veränderungen des Gedächtnisses	12
1.5 Modulation der schlafabhängigen Gedächtnisbildung durch Hirnstimulation	14
1.5.1 so-tDCS	14
1.5.2 Empirische Befunde	15
1.6 Zusammenfassung, Fragestellung und Hypothesen	17
2 Methoden	18
2.1 Studiendesign	18
2.2 Allgemeiner Ablauf der Studie	18
2.3 Stichprobe	19
2.3.1 Ein- und Ausschlusskriterien	19
2.3.2 Rekrutierung	20
2.4 Voruntersuchungen (Baselinemessungen)	20
2.5 Hauptuntersuchung	21
2.5.1 Gewöhnungstermin	21
2.5.2 Ablauf der Experimentalnächte	23

2.5.3 Gedächtnisaufgaben	24
2.5.4 Stimulationsprotokoll und Schlafmonitoring	26
2.5.5 Offline Scoring der Schlafstadien	28
2.5.6 EEG-Spektralanalyse	29
2.6 Statistische Auswertungen	30
3 Ergebnisse	32
3.1 Deskriptive Statistik	32
3.1.1 Demographie	32
3.1.2 Kognitive Baselinemessung	32
3.2 Analyse von so-tDCS Effekten	34
3.2.1 Effekte auf Schlafcharakteristika	34
3.2.2 Effekte auf Frequenzbänder	35
3.2.3 Effekte auf die Gedächtnisbildung	37
3.2.4 Korrelationen der Wortpaarleistung	39
3.4 Kontrollvariablen VAS, PANAS, TSS	40
3.5 Posthoc Analysen: Exploration von Faktoren auf die Ansprechbarkeit auf so-tDCS	42
3.5.1 Aufgabencharakteristika	42
3.5.2 Einteilung in Responder und Nonresponder	42
3.5.2.1 Effekte auf die deklarative Gedächtnisaufgabe	43
3.5.3 Exploration interindividueller Unterschiede	45
3.5.3.1 Kognitive und anatomische Baselinemessung	45
3.5.3.2 Schlafcharakteristika	48
4 Diskussion	50
4.1 Zentrale Ergebnisse bezogen auf die Hypothese	50
4.2 Einfluss der Stimulation auf Schlafcharakteristika und Konsolidierung	50
4.2.1 Schlafcharakteristika	50
4.2.2 Konsolidierung	51
4.3 Exploration von Faktoren bezüglich der Ansprechbarkeit von so-tDCS	54
4.3.1 Einfluss der Aufgabencharakteristika	54
4.3.2 Bedeutung interindividueller Unterschiede	54
4.3.2.1 Schlafcharakteristika	55
4.3.2.2 Kognitive Baselinemessung / Bildung	56
4.3.2.3 Morphologie und Alter	58
4.4 Limitationen	58
4.5 Fazit und Ausblick	59

Literaturverzeichnis	62
Anhang	74
Eidesstattliche Erklärung	77
Danksagung	78

Abkürzungsverzeichnis

ANOVA	<i>engl.</i> Analysis of Variance
AKT	Alters-Konzentrations-Test
BDI	Becks-Depressions-Inventar
CERAD	<i>engl.</i> Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease
D-MEQ	Deutsche Version des Morningness-Eveningness-Questionnaire
EEG	Elektroenzephalografie
EFAS	Essener Fragebogen Alter und Schläfrigkeit
ESS	<i>engl.</i> Epworth Sleepiness Scale
FCSRT	<i>engl.</i> Free and Cued Selective Reminding Test
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
FWIT	Farb-Wort-Interferenztest
Hz	Hertz
kΩ	Kiloohm
LDST	<i>engl.</i> Letter Digit Substitution Test
m	Mittelwert
mA	Milliampere
MEQ	<i>engl.</i> Morningness-Eveningness Questionnaire
MMSE	<i>engl.</i> Mini-Mental State Examination
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunden
MWT	Mehrfach-Wortschatz-Intelligenztest
n	Stichprobengröße
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
PANAS	<i>engl.</i> Positive and Negative Affect Schedule
PSQI	<i>engl.</i> Pittsburgh Sleep Quality Index
REM	<i>engl.</i> Rapid Eye Movement
rm-ANOVA	<i>engl.</i> repeated-measures Analysis of Variance
ROI	<i>engl.</i> Regions of Interest
S1	Non-REM Schlafstadium 1
S2	Non-REM Schlafstadium 2
S3	Non-REM Schlafstadium 3
S4	Non-REM Schlafstadium 4
STAI	State-Trait-Angstinventar
SD	<i>engl.</i> Standard Deviation
SO	<i>engl.</i> Slow Oscillation
so-tDCS	<i>engl.</i> slow oscillating Transcranial Direct Current Stimulation
SPSS	<i>engl.</i> Statistical Package for the Social Sciences
tDCS	<i>engl.</i> transcranial Direct Current Stimulation
TSS	<i>engl.</i> Tiredness Symptoms Scale
TMT	<i>engl.</i> Trail Making Test

VAS	<i>engl.</i> Visuelle Analogue Scale
VLMT	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest
WASO	<i>engl.</i> Wake after sleep onset
WHOQOL	<i>engl.</i> World Health Organisation Quality of Life
WMS	<i>engl.</i> Wechsler Memory Scale

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Gedächtnisklassifikation modifiziert nach Squire und Zola (1996)	3
Abbildung 2: Hypnogramm eines physiologischen Schlafs	6
Abbildung 3: Schlafstadien im Überblick	6
Abbildung 4: Synchronisierungsvorgänge während des SWS	9
Abbildung 5: Schema altersbedingter Veränderungen der Schlafarchitektur	11
Abbildung 6: Zustandekommen der Probandengruppe	18
Abbildung 7: Ablauf der Experimentalnächte in der Übersicht	23
Abbildung 8: Effekt des so-tDCS auf Frequenzbänder	36
Abbildung 9: Wortpaare für Hits, keine Reaktion, Intrusionen und Inferenzen	38
Abbildung 10: Korrelationen zwischen Schlaffragebögen / Diff-Bedingung bei allen Probanden	39
Abbildung 11: Wortpaare Hits, Keine Reaktion, Intrusionen und Inferenzen unter Stim/Sham morgens und abends	44

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1: Schlafparameter und Beschreibung	28
Tabelle 3.1 Deskriptive Statistik (Mittelwert, SD, Min und Max) der neuropsychologischen Baselinemessung	33
Tabelle 3.2 Schlafstadien der gesamten Nacht für alle Probanden nach Bedingung	34
Tabelle 3.3 Prüfung auf Reihenfolgeeffekte der Wortpaaraufgabe	37
Tabelle 3.4 Varianzanalyse der Kontrollvariablen nach Bedingung und Zeit	41
Tabelle 3.5 MW und SD der Differenz der erinnerten Wortpaare nach Bedingung für Responder und Nonresponder ..	43
Tabelle 3.6 Demographie und Neuropsychologie Responder / Nonresponder	46
Tabelle 3.7 Hippocampusvolumen Responder / Nonresponder	47
Tabelle 3.8 Schlafstadien Responder / Nonresponder nach Bedingung	49
Tabelle 3.9 Frequenzbänder 30 Min Intervall gesamte Probandengruppe nach Bedingung	74
Tabelle 3.10 Frequenzbänder 30 Min Intervall gesamte Probandengruppe nach Bedingung	74
Tabelle 3.11 Frequenzbänder 30 Min Intervall Responder / Nonresponder nach Bedingung	75
Tabelle 3.12 Frequenzbänder 60 Min Intervall Responder / Nonresponder nach Bedingung	76
Tabelle 3.13 Schlaffragebögen (habituelles Schlafverhalten) Responder / Nonresponder	77

Zusammenfassung

Hintergrund: Einige Studien konnten eine Leistungsverbesserung bei jungen Probanden aufzeigen, die während des nächtlichen, frühen nonREM Schlafs (non-Rapid Eye Movement) eine Stimulation mit oszillierendem, transkranell verabreichtem Gleichstrom (engl.: slow oscillatory transcranial Direct Current Stimulation, so-tDCS) erhielten. Die der Konsolidierung hippocampus-abhängiger, deklarativer Gedächtnisinhalte zugrundeliegenden neurophysiologischen Prozesse im Schlaf (z.B. langsame Oszillationen, engl. Slow Oscillations und Spindeln) unterliegen im Laufe des Lebens altersbedingten Veränderungen. Der Fokus der vorliegenden Studie liegt auf der post-hoc Analyse bezüglich der Faktoren (Aufgabencharakteristika, interindividuelle Unterschiede), die die Ansprechbarkeit auf die Stimulation modulieren können, da bisherige Studien zu so-tDCS ein sehr divergentes Bild bezüglich der kognitiven Leistungen zeigten.

Methoden: Bei 22 gesunden Probanden im Alter von 50 – 80 Jahren wurde in einer randomisierten, einfach verblindeten Crossover-Studie in zwei Nächten entweder eine so-tDCS- (0,75 Hz) oder eine Shamstimulation über dem frontalen Kortex appliziert. Posthoc dienten die SO zur Einteilung der Probandengruppe in sogenannte Responder (Zunahme der Power der frontalen SO nach so-tDCS) und in Nonresponder (keine Zunahme oder Abnahme der Power nach so-tDCS), um durch Korrelationen mit kognitiven und anatomischen Baselineparametern sowie Schlafcharakteristika und Schlafgewohnheiten individuelle Faktoren auf die Ansprechbarkeit auf so-tDCS bestimmen zu können. Dazu erfolgten fünf 5-minütige Stimulationsblöcke, die jeweils von einem einminütigen, stimulationsfreien Intervall unterbrochen wurden. Die Abrufleistungen einer deklarativen, hippocampus-abhängigen Lernaufgabe (Wortpaar-Assoziations-Aufgabe) wurden sowohl am Abend als auch am nächsten Morgen in beiden Bedingungen erfasst. Die elektroenzephalografische Aktivität wurde über die gesamte Nacht aufgezeichnet und der Einfluss der Stimulation anhand der Spektralpower von Frequenzbändern (SO, langsame Schlafspindeln und schnelle Schlafspindeln) ausgewertet.

Ergebnisse: Die Exploration interindividueller Merkmale zwischen Respondern und Nonrespondern zeigte zwar hinsichtlich ausgewählter kognitiver und anatomischer Parameter keine Unterschiede. Hinsichtlich der Schlafcharakteristika konnte aber festgestellt werden, dass sich Responder und Nonresponder v.a. in den Stimulationsnächten, nicht aber in den Shamnächten unterschieden. Responder verbrachten mehr Zeit im Bett als Nonresponder, hatten eine längere effektive Schlafzeit, verbrachten anteilig mehr in der Schlafphase NonREM 1 und eine höhere Gesamtzykluszeit. Nonresponder hingegen zeigten eine höhere Power in präfrontalen und frontalen

SO im Poststimulationsprotokoll (60 Minuten). Die Power in den gedächtnisrelevanten SO- und Spindelaktivitätsmustern erhöhte sich nach einer Nacht mit so-tDCS im Vergleich zu einer Sham-Stimulation, eine signifikante Auswirkung auf die Gedächtnisleistung in der Wortpaaraufgabe blieb jedoch aus.

Schlussfolgerung: Bei der explorativen Analyse der in der Studie erhobenen Baselinecharakteristika (Demographie, Gedächtnisfunktionen, exekutive Funktionen, Schlafcharakteristika, Hippocampusvolumen) konnte gezeigt werden, dass einige wenige Unterschiede hinsichtlich der Schlafcharakteristika sowie der Gesamtzykluszeit zwischen Respondern und Nonrespondern existieren. Obwohl eine Stimulation mit so-tDCS die SO und Spindelaktivität bei älteren Probanden nachweislich erhöhte, führte dies nicht zu einer verbesserten Gedächtnisleistung in der Wortpaaraufgabe wie zuvor bei jungen Probanden ähnlicher Studien. Weitere Untersuchungen bei nicht in der vorliegenden Studie erhobenen Parametern (z.B. Ernährung, Stoffwechsel und Inflammation, endokrinologische Veränderungen) und mit größeren Stichproben sollten Gegenstand zukünftiger Studien sein, um interindividuelle Unterschiede besser beschreiben und erfassen zu können.

Abstract

Introduction: Some studies in young subjects have shown an improvement of memory consolidation during early, nocturnal nonREM sleep after applying slow-oscillatory transcranial direct current stimulation (so-tDCS). Consolidation of declarative memories during sleep depends on neurophysiological events which are observed to undergo a change while aging. In this study we focused on the posthoc analysis that as a central question explored inter-individual differences in responsiveness to so-tDCS due to the large variability demonstrated in previous studies.

Methods: In a randomized, single-blind crossover study so-tDCS (0.75 Hz) versus sham stimulation was applied over the frontal cortex of 22 healthy subjects in the age of 50 – 80. Posthoc SO were used to divide subject group in Responder (increase of power in frontal SO following so-tDCS) and Nonresponder (no increase or decrease of power in frontal SO following so-tDCS) to explore inter-individual factors of responsiveness to stimulation correlating cognitive and anatomic parameters as well as sleep characteristic and sleep behavior. Therefore five stimulation blocks (five minutes each) followed by an 1-min stimulation-free intervals were applied and the impact of stimulation on performance of declarative, hippocampal-dependent memory task was assessed. Electroencephalographic activity was recorded throughout the night and effects of stimulation on brain activity such as spectral power within three frequency bands (slow oscillatory activity, slow spindle and fast spindle activity) were evaluated.

Results: Exploration of inter-individual responsiveness between Responder and Nonresponder may have shown no differences in cognitive and anatomic analysis. In sleep characteristic though we observed a difference between Responder and Nonresponder during stimulation night different from a night without so-tDCS. Responder spent more time in bed than Nonresponder, had better sleep efficiency, spent more time in NonREM 1 and more total cycling time. Nonresponder had a higher power in prefrontal and frontal SO 60 min post stimulation. so-tDCS, as compared to sham, increased power in slow oscillations and spindle activity following stimulation whereas verbal memory performance remained unaffected.

Conclusion: In the posthoc analysis some differences between Responder and Nonresponder such as sleep characteristic and total cycling time were detected. Even though so-tDCS increased SO and spindle activity in older adults, it failed to improve consolidation of declarative memories as shown previously in young adults. To identify additional differences in inter-individual responsiveness to

so-tDCS further studies with larger subject group and even more numerous baseline characteristics (nutrition, metabolism and inflammation, endocrinologic changes) are needed.

1 Einleitung

Der Schlaf des Menschen^a ist ein bis heute weit erforschtes aber dennoch nicht ausreichend verstandenes Phänomen. Wie Alan Rechtschaffen schon treffend feststellte: „If sleep doesn’t serve an absolutely vital function, it is the biggest mistake evolution ever made“ [1]. Neben den vielen Funktionen des Schlafs scheint die Festigung von neu erlernten Gedächtnisinhalten eine besonders wichtige Rolle zu spielen. Werden Gedächtnisinhalte neu erlernt, sind sie anfangs noch labil. Um sie in das bereits vorhandene Netzwerk des Langzeitgedächtnisses zu integrieren und zu stabilen, abrufbaren Informationen zu etablieren, müssen sie konsolidiert werden. Diese Konsolidierung (Übertragung von Gedächtnisinhalten vom Hippocampus in den Neokortex und die Integration in bestehendes Wissen) läuft am besten ab, wenn sie ungestört unter Ausschluss des Bewusstseins, ergo im Schlaf, stattfindet und nicht von den vielen Eindrücken und Prozessen des Gehirns während des Wachzustandes beeinflusst wird [2]. Im Rahmen der schlafabhängigen Konsolidierung kommen den sogenannten Schlafspindeln (engl. Sleep Spindle) und langsamen Oscillations (engl. Slow Oscillations, SO, < 1 Hz), die im Tiefschlaf (engl. Slow Wave Sleep, SWS) dominieren besondere Bedeutung zu [3]. Dass sich der Schlaf im Alter verändert, ist eine seit langem beobachtete Tatsache, die auch in der Alzheimer- und Demenzforschung immer mehr in den Mittelpunkt rückt. Im Alter lässt sich unter anderem eine Abnahme des SWS, der frontalen langsamen Wellen-Aktivität (engl. frontal Slow Wave Activity, SWA) und der Anzahl, Dichte und Dauer der Schlafspindeln feststellen [4][5]. Neben den beobachteten Veränderungen im Schlaf kommt es mit zunehmendem Alter auch zum Abbau kognitiver Fähigkeiten, so auch zu Einbußen bei verschiedenen Gedächtnisfunktionen. Dabei ist noch weitgehend unklar in welcher Weise Schlafstörungen kognitive Funktionen modulieren.

In den kommenden Jahrzehnten wird es im Altersaufbau entscheidende Verschiebungen geben. Bis zum Jahr 2060 wird laut einer Schätzung des Statistischen Bundesamts jeder dritte Deutsche mindestens 65 Jahre alt sein. Die Alterung trifft ganz besonders die Hochbetagten. Die Zahl der 80-jährigen und Älteren wird in Deutschland bis 2030 um 40% ansteigen und bis zum Jahr 2060 weiterhin so stark ansteigen, dass Rechnungen zufolge etwa jeder Achte 80 Jahre und älter sein wird [6]. Im Rahmen dieses Wandels werden auch Erkrankungen des alten Menschen, insbesondere dementielle Erkrankungen wie Alzheimer zunehmen, und eine sozioökonomische und medizinische Herausforderung darstellen. Da trotz intensiver Forschung bisher kein kurativer Therapieansatz für Demenz und Alzheimer gefunden werden konnte, steht die Forschungsbemühung bezüglich

^a In dieser Arbeit wird die grammatikalisch männliche Form in einem neutralen Sinn verwendet, das heißt mit dem generischen Maskulinum sind sowohl Männer als auch Frauen gemeint. Die gewählte Form soll keine sprachliche Diskriminierung darstellen, sondern dient der Verständlichkeit.

präventiver Strategien zum Zusammenhang zwischen Schlaf und Gedächtnis im Vordergrund. Ein in den letzten Jahren vielbeachteter Ansatz ist die Applikation von transkraniell verabreichter elektrischer Hirnstimulation (engl. transcranial Direct Current Stimulation, tDCS). Dies ist eine nicht-invasive und schmerzfreie Methode, die zur Modulation der zerebralen Erregbarkeit angewendet wird. In einer Studie aus dem Jahr 2006 konnte durch eine exogene Applikation von langsam oszillierender so-tDCS während des Schlafs eine verbesserte Gedächtnisleistung in einer Wortpaaraufgabe bei jungen Probanden bewirkt werden. Dazu passend wurde von einer erhöhten SO-Aktivität und einer erhöhten Dichte an Schlafspindeln nach nächtlicher Stimulation berichtet [7]. Diese Befunde führten zu der Fragestellung, ob die Gedächtnisleistung auch bei älteren Patienten durch eine nicht-invasive Methode wie so-tDCS verbessert werden kann. Hinsichtlich der Wirksamkeit von so-tDCS, besonders vor dem Hintergrund der veränderten Schlafarchitektur im Alter und ihren möglichen positiven Auswirkungen auf das Gedächtnis, stellt sie einen vielversprechenden Ansatz dar. Die Divergenz bisheriger Resultate bezüglich kognitiver Leistung unter so-tDCS führte zur zentralen Überlegung der vorliegenden Studie: Die Exploration verschiedener Faktoren bezüglich der Ansprechbarkeit auf die elektrische Stimulation anhand von posthoc Analysen.

1.1 Gedächtnis

Im Allgemeinen beschreibt das Gedächtnis ein System, das dem Menschen der Speicherung und dem Abruf von Informationen dient. Dieser Informationsspeicher hat die Fähigkeit, früh erlebte Erfahrungen aufzubewahren und diese bewusst in Form von verbalen Äußerungen oder motorischen Handlungen wiederzugeben. Ohne Gedächtnis gibt es keine Identität. Die Fähigkeit Erlerntes aus dem Gedächtnis abzurufen, macht ein angemessenes Handeln in einer sozialen Umwelt möglich. Das Gedächtnis ermöglicht es, die aktuellen Erfahrungen im Hier und Jetzt von bereits Gelerntem aus der Vergangenheit mit Erwartungen in der Zukunft zu verknüpfen. Somit erspart es dem Menschen die Notwendigkeit der wiederkehrenden Erfassung der eigenen Biographie, Identität und dem sozialen Umfeld. Bevor es um die Modulation von einzelnen Gedächtnisprozessen geht, sollen im folgenden Abschnitt vorerst relevante Grundlagen zum Gedächtnis erläutert werden.

1.1.1. Klassifikation

Das Gedächtnis ist kein einheitliches System. Es gibt verschiedene Klassifikationssysteme, zum Beispiel nach der zeitlichen Dimension, mit der Informationen im Speicher gehalten werden (Ultrakurzzeitgedächtnis, Kurzzeitgedächtnis, Langzeitgedächtnis), dem Inhalt der zu speichernden Information (deklarativ / nicht-deklarativ) oder den Prozessen, die notwendig sind um zum Beispiel Informationen ins Langzeitgedächtnis zu überführen (Enkodierung, Konsolidierung, Abruf).

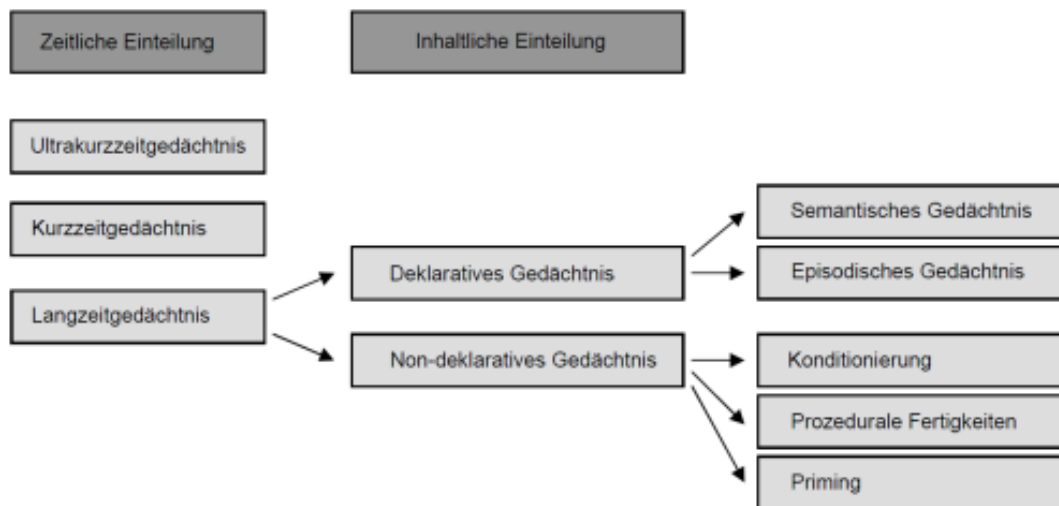


Abbildung 1: Gedächtnisklassifikation modifiziert nach Squire und Zola (1996)

Das semantische Gedächtnis dient zur Speicherung allgemeiner Daten und Fakten und zum Abruf vieler sachlicher Inhalte, die im Laufe des Lebens erlernt wurden. Im Gegensatz dazu speichert das episodische Gedächtnis autobiographische Erlebnisse, die meist eine emotionale Komponente aufweisen. Persönliche Inhalte werden sehr präzise mit einem strengen Raum- und Zeitbezug erinnert. Unter dem prozedualen Gedächtnis werden motorische Automatismen und Routinehandlungen subsummiert. Ihm verdanken wir es, dass wir beispielsweise das Fahrradfahren nicht ständig neu erlernen müssen. Auch Priming zählt zu den Fähigkeiten des prozedualen Gedächtnis mit dem unbewusst wahrgenommene Gedächtnisinhalte wiedererkannt werden können [8]. Eine Übersicht der Gedächtnisklassifikation ist in Abbildung 1 dargestellt. Da es in dieser Arbeit vor allem um die Konsolidierung deklarativer Gedächtnisinhalte geht, wird dieser Prozess im Folgenden näher beschrieben.

1.1.2 Konsolidierung

Der Gedächtnisprozess lässt sich grob in drei Phasen aufteilen: Enkodierung, Konsolidierung und Retrieval (Abruf). Während der Enkodierung bilden sich neue Gedächtnispfade, die vorerst höchst störanfällig für das Vergessen und für Interferenzen sind. In der anschließenden

Konsolidierungsphase findet eine Verfestigung und Integration der neuen Gedächtnisinhalte in bereits bestehende statt. Erst nach erfolgreichem Ablauf dieser beiden Phasen können erlernte Gedächtnisinhalte erinnert bzw. abgerufen werden. Diese Phase bildet den dritten Teilprozess des Modells [9].

Bei der Frage wie die Konsolidierung genau abläuft, berufen sich Frankland et al. (2005) auf das Zwei-Phasen Model [10]. Dieses beschäftigt sich mit dem Problem, wie neu erlernte Gedächtnisinhalte in ein bestehendes neuronales Netzwerk integriert werden, ohne dass bereits bestehende Informationen überschrieben werden. Dem Model zufolge werden zwei unterschiedliche Gedächtnisspeicher genutzt: Ein Speicher dient vornehmlich dem schnellen Speichern von Informationen, die jedoch nur vorübergehend dort verweilen. Der andere Speicher wird im Verhältnis zwar langsamer beschrieben, dient dafür aber als Langzeitspeicher. Initial findet die Enkodierung neuer Gedächtnisinhalte gleichmäßig auf beide Speicher verteilt statt. Im Rahmen der Konsolidierung werden diese neu enkodierten Gedächtnisinhalte durch wiederholte Reaktivierung allmählich in das Langzeitgedächtnis übertragen, wobei Inhalte im Langzeitgedächtnis vertieft werden [10]. Um Interferenzen zu vermeiden, findet diese Reaktivierung und Umverteilung der beiden Gedächtnisspeicher im Rahmen der Konsolidierung am effektivsten während des Schlafs im „off-line“-Modus statt, wenn keine Enkodierungsprozesse ablaufen. Gerade weil die Konsolidierung störanfällig und erschwert ist, wenn gleichzeitig externe Reize verarbeitet werden, bietet der Schlaf ideale Bedingungen für diesen Prozess.

Im Folgenden soll der Schlaf mit seinen verschiedenen Stadien und Zyklen, der Zusammenhang zwischen Schlaf, Gedächtnis und dem Altern und letztlich die transkranielle Hirnstimulation als eine schmerzfreie Methode zur Modulation der zerebralen Erregbarkeit näher erläutert werden.

1.2 Schlaf

1.2.1 Funktion des Schlafs

Weit bis in das 20. Jahrhundert hinein wurde der Schlaf als ein passiver Zustand verstanden, der neben der Erholung von den Strapazen im Wachzustand keinen vordergründlichen Zweck erfüllte. Er wurde als eine Art Notwendigkeit definiert, die als Gegenleistung für das Wachsein erbracht werden musste. Der Schlaf wurde als ein Zustand beschrieben, in dem sich alle Körperfunktionen auf einem Funktionsminimum befanden [11]. Dahingegen sprechen heutige Theorien dem Schlaf durchaus eine aktive Rolle in der Gedächtniskonsolidierung zu. Neueren Erkenntnissen zufolge bietet der Schlaf im Gegensatz zum wachen Zustand sogar einen optimalen Zustand, in dem neue Informationen an Gedächtnisinhalten in das Langzeitgedächtnis übertragen werden können [12]. Der Grund oder Sinn bzw. das Bedürfnis nach Schlaf bleiben vorerst spekulativ. Wird dem

erwachsenen Menschen jedoch der Schlaf entzogen, zeigen sich Defizite in kognitiven Funktionen, Wachheit und emotionaler Stabilität. Neben vegetativen Reaktionen, wie beispielsweise einem gesteigerten Appetit, zeigten sich in Studien auch Veränderungen im prozeduralen und deklarativen Gedächtnis [13]. Neben vegetativen und zentralen Funktionen wirkt sich der Schlaf systemisch positiv sowohl auf die Energiereserven [14] als auch auf die immunologische Abwehr [15] aus, dient der Erholung und sorgt für eine verbesserte Fitness [16]. Die Tatsache jedoch, dass der Schlaf mit einer verminderten Reaktionsfähigkeit auf äußere Reize und einem Verlust des Bewusstseins einhergeht, legt die Vermutung nahe, dass er eine wichtige Rolle für Prozesse im Gehirn selbst spielt, die im wachen oder entspannten Zustand nicht möglich sind [17]. Neben den vielen Funktionen des Schlafs scheint die Festigung von neu erlernten Gedächtnisinhalten eine besonders wichtige zu sein: Die Konsolidierung von neu erlernten, im wachen Zustand durchaus noch labilen Informationen in stabile Gedächtnisinhalte zu überführen, die in ein bereits existentes Netzwerk von Langzeitinhalten integriert werden [18]. Für das Verständnis der in der vorliegenden Arbeit eingesetzten Stimulation ist nicht nur das Wissen über die biologische Notwendigkeit des Schlafs entscheidend, sondern auch in welchen Phasen er abläuft. Der folgende Abschnitt soll daher grundlegende Eigenschaften des Schlafs erläutern.

1.2.2 Schlafstadien und Schlafarchitektur

Das Interesse am Schlaf und damit verbundene Forschungsbemühungen begannen bereits im 19. Jahrhundert. Erstmals berichtet Kohlschütter 1863 von unterschiedlichen Schlaftiefen, die er anhand von Weckungen feststellte. Eine objektive Betrachtung menschlicher Hirnaktivitäten wurde dann 1929 durch Hans Berger und der Einführung des Elektroenzephalogramms (EEG) möglich. Auf nicht-invasive Weise lässt sich durch Anbringen von ableitenden Elektroden auf der Kopfhaut menschliche Hirnaktivität darstellen. Im Laufe der Nacht zeigten sich unterschiedliche hirnelektrische Aktivitäten, die aufgrund der Frequenz und Amplituden der Wellen auf unterschiedliche Schlaftiefen hinwiesen [11]. Abbildung 2 zeigt, dass der Schlaf durch eine zyklische Abfolge an Phasen von NonREM-Schlaf und REM-Schlaf charakterisiert werden kann. Der erste Teil der Nacht ist durch die leichten Schlafstadien 1 und 2 geprägt, an welche sich dann die tieferen Schlafstadien 3 und 4 anschließen, die durch die SWA (0,5 – 4,5 Hz) charakterisiert werden.

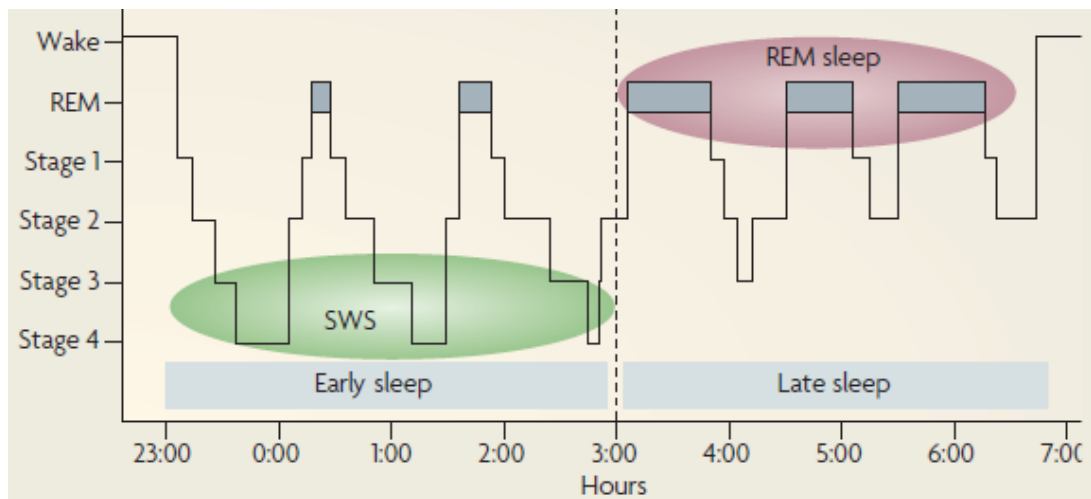


Abbildung 2: Hypnogramm eines physiologischen Schlafs [18]

SWS zeichnet sich durch Strukturen wie Slow Oscillations, Schlafspindeln und spitzen Wellen (engl. sharp-waves) aus. Langsame Wellen (engl. slow waves) weisen eine Frequenz kleiner als 2 Hz und eine Amplitude größer als $75\mu\text{V}$ auf. Nach Rechtschaffen und Kales (1986) zeigt ein Anteil zwischen 20 – 50% bezogen auf ein 30 Sekunden Intervall das Schlafstadium 3 an. Finden sich über 50% langsame Wellen, ist das Schlafstadium 4 erreicht [19]. Die zweite Nachthälfte wird vom REM-Schlaf dominiert, die durch ponto-geniculo-occipital Wellen (PGO) und Thetawellen charakterisiert werden [18]. Weitere Details zu den einzelnen Schlafphasen sind im Überblick der Abbildung 3 ersichtlich.

Stadium	Frequenz	EEG		EOG
		Amplitude	Besonderheiten	
WASO	Gemischt, vorwiegend α -Wellen	niedrig		Augenbewegung, langsam horizontal
NonREM 1	α -Wellen < 50%	50 – 75 μV		Augenbewegung, langsam horizontal (engl.: Slow Eye Movement, SEM)
NonREM 2	Gemischt δ -Wellen < 20%	50 – 75 μV	K-Komplexe Schlafspindeln	
NonREM 3	δ -Wellen < 20%	> 75 μV		
NonREM 4	δ -Wellen < 50%	> 75 μV		
REM	gemischt	niedrig	Keine Schlafspindeln, keine K-Komplexe	Schnelle, heftige Augenbewegung (engl.: Rapid Eye Movement, REM)

WASO: wach
 α -Wellen: 8 – 13 Hz
NonREM: Nicht REM Schlafphase

Abbildung 3: Schlafstadien im Überblick

1.3 Gedächtniskonsolidierung und Schlaf

Die Informationen über das Gedächtnis mit seinen einzelnen Gedächtnisprozessen und die Eigenschaften des Schlafs sollen im Folgenden dazu dienen, die komplizierten Abläufe der Gedächtniskonsolidierung während des Schlafs besser zu verstehen. Dieses Wissen ist die entscheidende Voraussetzung um eine Modulation von Gedächtnisinhalten im Schlaf durch die in der vorliegenden Arbeit eingesetzten Stimulation zu erläutern. Die Übertragung von Gedächtnisinhalten während der Konsolidierung läuft vorerst an Synapsen im Hippocampus mit folgendem neokortikalen Dialog ab. Dieser Prozess scheint am effektivsten während des Schlafs unter Ausschalten des Bewusstseins stattzufinden, wo sich die verschiedenen Prozesse der Gedächtniskonsolidierung und Enkodierung nicht gegenseitig stören [2]. Studien zufolge besteht die Annahme, dass verbesserte neurophysiologische Schlafparameter mit einer besseren Gedächtniskonsolidierung assoziiert sind [18][20][21]. Neokortikale SO spielen eine entscheidende Rolle in der Umverteilung von Gedächtnisinhalten zu kortikalen Strukturen hinsichtlich der Langzeitspeicherung [22]. Dabei dient tDCS als vielversprechende und wirksame Methode diesen Prozess so zu modifizieren, dass eine signifikante Leistungsverbesserung beispielsweise des verbalen Gedächtnisses resultiert [20], [23]. Im folgenden Abschnitt sollen Theorien bezüglich des Schlafs und der Konsolidierung erläutert werden.

1.3.1 Theorien im Überblick

Im Gegensatz zu einigen wenigen Annahmen, die dem Schlaf eine passive Rolle des Schutzes von Gedächtnisinhalten vor Zerfall bzw. Interferenz zusprechen, deuten die Mehrzahl der Studienergebnisse heute auf eine aktive Rolle des Schlafs in der Gedächtniskonsolidierung hin. Diese Annahme wird auch durch eine Studie von Wagner und Gais unterstützt, in der die Probanden eine kognitive Aufgabe erlernten, deren Abruf nach acht Stunden nächtlichem Schlaf, nächtlicher Wachheit oder Wachheit über den Tag wiederholt wurde. Dabei schnitten die Probanden signifikant besser ab, wenn nach dem Erlernen nächtlicher Schlaf folgte [12]. Die Autoren postulierten, dass der Schlaf der Neustrukturierung kürzlich erlernter Gedächtnisinhalte und dem erleichterten Gewinn von explizitem Wissen dient.

Der Dual-Process-Hypothese zufolge dienen die jeweiligen Schlafstadien unterschiedlichen Anteilen des Gedächtnisses für die Konsolidierung [24]. Es wird angenommen, dass SWS die Konsolidierung deklarativer Gedächtnisinhalte und REM-Schlaf die Konsolidierung nicht-deklarativer Gedächtnisinhalte unterstützt [19], [24]. Erstmals wurde dies durch Yaroush et al. im Jahr 1971 experimentell gezeigt [25]. In der Studie lernten die auf drei Gruppen aufgeteilten Probanden eine Wortpaarliste. Gruppe A lernte die Wortpaarliste in den ersten vier Stunden der

Nacht, Gruppe B in den letzten vier Stunden und Gruppe C während des Tages. Probanden der Gruppe A schliefen im Anschluss an die Lernphase 3 Stunden, Gruppe B schlief zuerst 3 Stunden und erlernte dann die Wortpaarliste und Gruppe C schlief überhaupt nicht. Im Abruf zeigte sich Gruppe A den anderen beiden Gruppen konsequent überlegen. Yaroush et al. konnten einen positiven Effekt zwischen frühen SWS-reichen Schlaf und der Konsolidierung des hippocampus-abhängigen deklarativen Gedächtnisses herstellen [25]. Da der erste Teil der Nacht durch SWS und der zweite Teil durch REM-Schlaf dominiert wird, konnten die verschiedenen Schlafphasen bezüglich der Gedächtniskonsolidierung verglichen werden [17]. Im Gegensatz dazu wird dem REM-Schlaf eine Rolle in der Konsolidierung des prozeduralen, impliziten und emotionalen Gedächtnisinhalten zugeschrieben [20].

Der Sequential-Theorie zufolge beruht die Gedächtniskonsolidierung auf der zyklischen Abfolge von SWS und REM-Schlaf [26]. Demnach soll die Gedächtnisbildung durch SWS begonnen (Aktivierung und Übertragung) und letztendlich während der sich anschließenden REM-Schlafphase vollendet werden (Integration in bestehendes Gedächtnis). Die tierexperimentelle Studie von Ambrosini an Ratten ergab eine positive Korrelation zwischen der Anzahl der SWS-Perioden, die von REM-Schlaf abgelöst werden, und der Gedächtnisleistung in einer Aufgabe. Im Gegensatz zu den Kontrollratten, die völlig unbehelligt in ihren Käfigen blieben, zeigte sich bei den Testratten ein Anstieg an SWS in der anschließenden Schlafphase, nachdem sie eine Aufgabe erlernt hatten [26]. Der These zufolge unterliegen die in der Wachphase erlernten Informationen einer zwei-phasigen sequentiellen Verarbeitung in der anschließenden Schlafphase [21]. Laut Mazzoni et al. spielt die Anzahl der Gesamtschlafzyklen in diesem Zusammenhang eine wichtige Rolle indem sie positiv mit einer besseren, schlafabhängigen Gedächtnisleistung korreliert [27].

Die Active-Consolidation-Theorie vereint die Dual-Process-Hypothese und die Sequential-Theorie miteinander. Die Forscher um Diekelmann und Born gehen davon aus, dass die Konsolidierung während des Schlafs auf den wiederholten Reaktivierungen von neu enkodierten Inhalten beruht [18]. Die während des SWS ablaufenden Reaktivierungen bewirken die Neuverteilung von temporär gespeicherten Inhalten im Hippocampus in Langzeitinhalte im Neokortex, die in das bereits bestehende Langzeitgedächtnis integriert werden. Während des SWS findet demnach die Systemkonsolidierung statt, die auf einem Dialog zwischen Hippocampus und Neokortex beruht und durch Slow Oscillations gesteuert wird. Die neokortikalen Slow Oscillations synchronisieren im Rahmen der wiederholten Reaktivierungen im Hippocampus die Sharp Wave Ripples und die thalamokortikalen Schlafspindeln, die für dauerhafte plastische Veränderungen im Kortex verantwortlich sind [17]. Abbildung 4 zeigt einen Überblick über das Zusammenspiel zwischen Neokortex, Hippocampus und Thalamus.

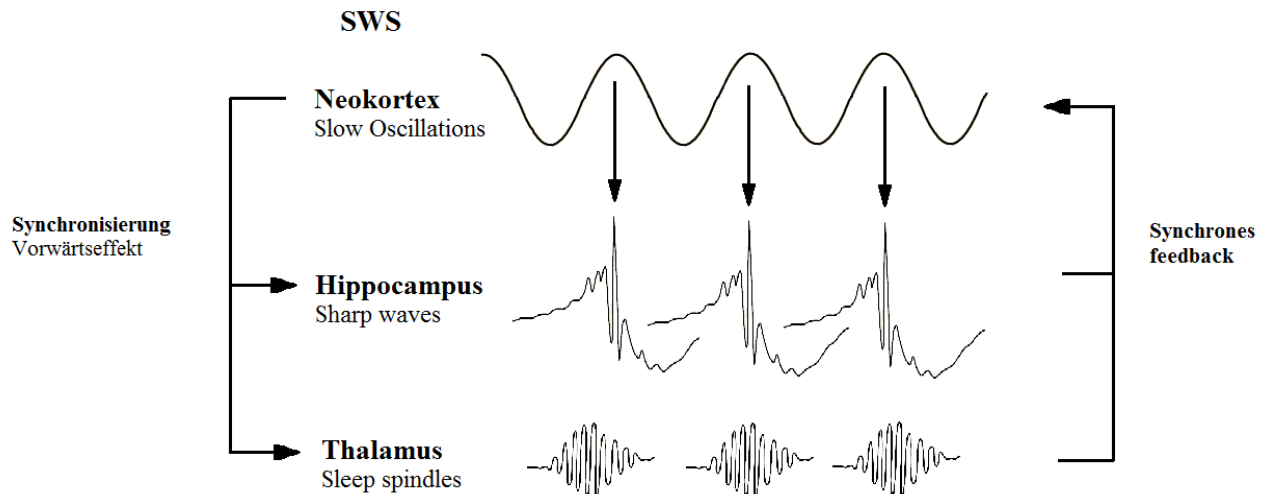


Abbildung 4: Synchronisierungsvorgang während des SWS

modifiziert nach Diekelmann und Born, The memory function of sleep, 2011

Neben vielen Studien, die dem Schlaf eine aktive Rolle in der Gedächtniskonsolidierung zusprechen, finden sich auch Stimmen, die auf eine passive Rolle plädieren. Nach der Passive Interference Reduction Hypothese wird vom Schlaf dahingehend profitiert, dass im Gegensatz zum wachen Zustand keine störenden Interferenzen stattfinden. Der Nutzen des Schlafs besteht nach dieser Hypothese vielmehr in einer Phase reduzierten Enkodierens mit dem Resultat, dass weniger vergessen wird. Dieser Hypothese zufolge wird nicht davon ausgegangen, dass während dieser Phase reduzierter Interferenzen die Konsolidierung ungestört ablaufen kann [22].

1.3.2 Neurobiologische Grundlagen der schlafbezogenen Gedächtnisbildung

Den SO wird eine entscheidende Bedeutung bei Gedächtnisprozessen zugeschrieben. Sie werden im frontalen Neokortex generiert und sind charakteristisch für den SWS. SO liegen im Frequenzbereich von 0,5 – 1,0 Hz und sind im Oberflächen-EEG durch negative und positive Halbwellen gekennzeichnet (siehe Abbildung 4). Molekularbiologisch bestehen die Slow Oscillations aus einer rhythmischen Sequenz von De- und Hyperpolarisation an der Zellmembran der kortikalen Pyramidenzellen. Die Depolarisation entsteht aufgrund der Öffnung von T-Typ Ca^{2+} Kanälen und wird durch einen permanenten Na^{+} -Einstrom in die Zelle begünstigt. Bei der Hyperpolarisation öffnen sich Ca^{2+} -abhängige K^{+} -Kanäle, gleichzeitig wird der Na^{+} Einstrom in die Zelle verhindert. Durch das Hinausströmen von K^{+} -Ionen aus der Zelle wird die Hyperpolarisation ausgelöst. Die Depolarisation der Zellmembran spiegelt die exzitatorische Komponente der SO wieder und ist assoziiert mit den positiven Halbwellen im EEG, die Hyperpolarisation spiegelt die inhibitorische Komponente wieder und ist assoziiert mit den negativen Halbwellen im EEG [27].

Besonders neokortikale SO spielen eine entscheidende Rolle bei Aspekten der deklarativen Gedächtniskonsolidierung. Es wird angenommen, dass sie den Dialog zwischen dem Neokortex und den subkortikalen Strukturen unterstützen und der Übertragung erlernter Gedächtnisinhalte in das Langzeitgedächtnis dienen [28]. Interessanterweise steigt nach einem Lernereignis die Amplitude der SO während des SWS, wohingegen sie abfällt, wenn das Enkodieren verhindert wird [18]. Andersherum geht ein Anstieg der Slow Oscillations bei Applikation von so-tDCS mit einer verbesserten hippocampalen Gedächtniskonsolidierung einher [7].

Schlafspindeln finden sich vorrangig im Schlafstadium 2 des NonREM-Schlafs, aber auch während des SWS, und treten ausschließlich während des Schlafs auf. Sie stellen sich im EEG als eine Gruppe rhythmischer Wellen dar, die vorerst an Amplitude zunehmen und allmählich wieder abnehmen. Die Schlafspindeln definieren sich dabei als eine oszillatorische Aktivität zwischen 8-13 Hz, welche 0,5 – 3 Sekunden anhält. Generiert werden die Schlafspindeln vom Nucleus reticularis, der dem Thalamus zugehörig ist und somit einen Teil des Diencephalon darstellt. Diese Schrittmachfunktion der thalamischen, GABAergen Neurone wurde in mehreren Studien belegt [29]. Die retikulären Neurone des Thalamus wirken inhibitorisch auf die thalamokortikalen Neurone. Schlafspindeln gehen mit langen Phasen von Hyperpolarisationen und einer gesteigerten Membranleitfähigkeit thalamokortikaler Neurone einher. Dies hat zum Resultat, dass afferente Informationen während des Schlafs blockiert und externe Stimuli vom Kortex ferngehalten werden, wohingegen kortikale Neurone eben in dieser Phase sehr aktiv sind. Während des Schlafs spielen die Schlafspindeln also eine signifikante Rolle bei der Abschottung externer Informationen und Störfaktoren, die Richtung Kortex fließen. In den letzten Jahren erlangten insbesondere die Schlafspindeln zunehmend an Aufmerksamkeit, weil ihnen eine Rolle bezüglich der synaptischen Plastizität der Kortexneurone und Gedächtnisprozesse zugesprochen wird [30][31]. Abbildung 4 zeigte einen Überblick über das Zusammenspiel zwischen Neokortex, Hippocampus und Thalamus.

1.4 Altersbezogene Veränderungen

1.4.1 Veränderungen des Schlafs

Wird das gesamte Leben eines Individuums bezüglich der Schlafarchitektur betrachtet, so lassen sich über diesen langen Zeitraum einige Veränderungen feststellen. Dass ältere Menschen weniger schlafen und anfälliger für Schlafunterbrechungen sind ist ein lange beobachtetes Phänomen und scheint regelrecht zum Altern dazuzugehören. Wie gravierend diese Unterschiede alter Probanden verglichen mit jungen sind, wird derzeit mittels Studien quantifiziert. Dabei ist festzustellen, dass ältere Erwachsene dazu tendieren, anteilig mehr Zeit in den leichten Schlafphasen 1 und 2 zu verbringen und dafür Zeit in tiefen Schlafphasen wie SWS und REM-Schlaf einbüßen [32], [33].

Das Alter geht auch mit vermehrtem nächtlichen Erwachen einher und auch die Schlaffeffizienz nimmt mit steigendem Alter ab [33]. Darüber hinaus zeigen sich eine verlängerte Schlaflatenz (Einschlafzeit) und eine erhöhte Schlaffragmentation. Die Schlaffragmentation ist gekennzeichnet durch vermehrtes Erwachen, Arousals und einem Übergang in leichtere Schlafphasen [33]. In Abbildung 5 sind typische nächtliche Schlafprofile für jüngere (Abb. 5 oben) und ältere (Abb. 5 unten) Erwachsene dargestellt.

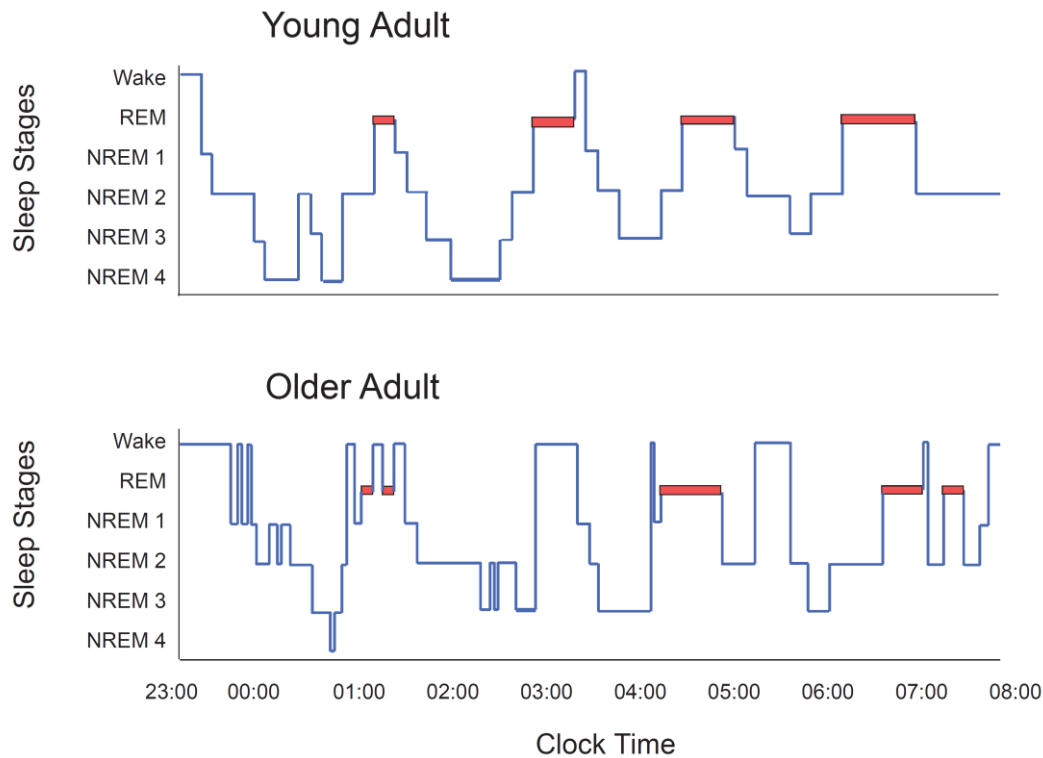


Abbildung 5: Schema altersbedingter Veränderungen der Schlafarchitektur [34]

Neben der veränderten Schlafarchitektur zeigen sich im Alter auch Veränderungen der SWA und Schlafspindeln selbst. Eine Abnahme der SWA beginnt bereits im mittleren Erwachsenenalter und beschleunigt sich im Alter zunehmend [35]. Auffallend ist, dass sich diese altersbedingte Abnahme im Vergleich zu jungen Erwachsenen im EEG besonders ausgeprägt über dem Präfrontalen Kortex (engl.: prefrontal cortex; PFC) zeigt. Die Rolle des PFC bei Gedächtnisprozessen soll im nächsten Abschnitt „Veränderungen des Gedächtnis“ gesondert besprochen werden. Dieser Veränderung der SWA liegt eine Verringerung sowohl der Amplitude als auch der Dichte der langsamen Wellen zugrunde, welche sich überwiegend während der ersten beiden NonREM Schlafzyklen findet [36] und ein Prozess ist, der sich im Alter weiter fortsetzt [37]. Dabei scheint die De- und/oder Hyperpolarisation der SO und das synchronisierte Feuern der Neurone gestört zu sein [38]. Zudem konnte bei älteren verglichen mit jüngeren Menschen eine herabgesetzte Frequenz der SO beobachtet werden [36]. Neben den altersbedingten Veränderungen der SO rückten auch die

Schlafspindeln in den Fokus wissenschaftlicher Bemühungen. Bezüglich der Anzahl und Dichte der Schlafspindeln zeigt sich hier ebenfalls ein progressiver Rückgang mit steigendem Alter [39], wobei auch diese die deutlichsten Verringerungen über frontalen EEG Ableitungen zeigen [40]. Aufgrund der vermuteten schlafprotektiven Wirkung der Schlafspindeln wurden ihre Eigenschaften auch hinsichtlich der Schlaffeffizienz untersucht. Dabei zeigte sich eine bessere Schlaffeffizienz bei größerer Anzahl und Dichte und längerer Dauer der Schlafspindeln [39]. Zu beachten ist, dass, obwohl ältere Menschen eine veränderte Schlafarchitektur aufweisen, sie anteilig dennoch über weniger SO und Schlafspindeln verfügen. Allein die Gesamtdauer der NonREM Phasen in der Nacht ist nicht aussagekräftig genug, um Abweichungen im Alter aufzuzeigen. Die Abnahme der Anzahl und Dichte von SO und Schlafspindeln im Alter beruht nicht auf der verkürzten Verweildauer in den NonRem Schlafphasen 3 und 4. Wenn ältere Erwachsene genauso viel Zeit in NonRem Schlafphasen verbachten wie jüngere, zeigten sich nichtsdestotrotz eine Abnahme der Dichte und Amplitude der SO [36], [37].

Dem Schlaf darf bei der Frage nach Störung der Gedächtniskonsolidierung mit abnehmender kognitiver Leistung im Alter durchaus eine entscheidende Funktion eingeräumt werden, besonders aufgrund der Tatsache, dass es im Alter zu einem veränderten Schlafverhalten mit erhöhter Schlaffragmentation kommt. Die Tatsache, dass Veränderungen im Schlaf derzeit sogar als nicht-invasive Biomarker bei der Unterscheidung von normalen und abnormalen Altern hinsichtlich der Einordnung dementieller Erkrankungen wie Alzheimer diskutiert werden [41], spricht für einen engen Zusammenhang zwischen Veränderungen im Schlaf und Veränderungen im Gedächtnis mit fortschreitendem Alter. Wie die Gedächtnisleistung bei gesunden, älteren Probanden frühzeitig und nebenwirkungsarm verbessert werden kann, entspricht auch Überlegungen der vorliegenden Arbeit.

1.4.2 Veränderungen des Gedächtnisses

Im Alter wird eine verlangsamte Arbeitsgeschwindigkeit kognitiver Funktionen festgestellt. Dies betrifft unter anderem die Kapazität des Arbeitsgedächtnisses und die Fähigkeit neue Informationen zu verarbeiten und abzurufen [42], [43]. Gemeint ist, dass sich das Enkodieren von Informationen und die Übertragung in das episodische Gedächtnis mit zunehmendem Alter verschlechtern [44]. Das normale Altern vom pathologischen Altern zu unterscheiden ist nicht einfach. Der Begriff „kognitives Altern“ beschreibt ein Muster leichter altersabhängiger Beeinträchtigungen kognitiver Funktionen [45], wobei diese Beeinträchtigungen Gedächtnisfunktionen wie die selektive Aufmerksamkeit, exekutive Funktionen und die Auffassungsgabe betreffen. Kognitive Beeinträchtigungen können im Rahmen von Hirnläsionen, neurodegenerativen Erkrankungen wie verschiedenen Formen der Demenz auftreten, werden aber auch als Begleiterscheinung mit dem

physiologischen Alter assoziiert [46]. Wie aber unterscheidet man eine physiologische, altersbedingte Gedächtnisbeeinträchtigung von einer pathologisch bedingten Gedächtnisverschlechterung? Die kognitive Verlangsamung beim gesunden, alternden Mensch geht mit einem Verlust der Verbindungen in der weißen Substanz mit kortikalen Strukturen einher, ist jedoch auch mit einem Verlust an grauer Substanz selbst assoziiert [47], [48]. Da durch den progressiven Verlust an Neuronen besonders das alternde Gehirn von morphologischen Veränderungen betroffen ist [49], untersuchten Raz et al. in einer Längsschnittstudie genau diese Veränderungen im Gehirnvolumen [47]. Die altersbedingte Verminderung der Gehirnsubstanz (Atrophie) verläuft nicht uniform, vielmehr sind einige Regionen stärker betroffen als andere. Im höheren Alter waren bei Probanden mit Hypertonie unter anderem der Hippocampus und mit diesem in Verbindung stehende Kortexe von eben dieser Minderung der Substanz stärker betroffen. Für das Enkodieren neuer Informationen, die Konsolidierung von Erinnerungen und den Abruf episodischer Gedächtnisinhalte spielt der Hippocampus und ihn umgebende Kortexe eine entscheidende Rolle [50]. Diese sind übrigens besonders aktiv während des Schlafs [51]. Die Atrophie einzelner Gehirnstrukturen verläuft höchst individuell. Bei älteren Probanden mit Bluthochdruck nahm diese Volumenminderung des Hippocampus mit dem Alter zu und beschleunigte sich sogar im Alter zunehmend. Die ältesten Studienteilnehmer unterlagen somit der ausgeprägtesten Abnahme des hippocampalen Gehirnvolumens [47]. Gesunde Probanden verzeichnen einen Volumenverlust des Hippocampus und seinem parahippocampalen Gyrus von 2-3% pro Lebensdekade [52], [53]. Eine weitere wichtige Struktur für das Arbeitsgedächtnis ist der PFC. Dieser weist bei Menschen mit Schwächen im Arbeitsgedächtnis und exekutiven Funktionen eine reduzierte Aktivität auf [54]. Der PFC unterliegt im Alter dem dramatischsten Volumenverlust mit über 5% pro Lebensdekade ab dem 20. Lebensjahr [55]–[57]. Darüber hinaus sinken die Konzentration und die Rezeptorendichte wichtiger Neurotransmitter wie Dopamin [58], [59]. Bei Gedächtnisprozessen und der kognitiven Leistungsfähigkeit spielen unter anderem der Hippocampus und der PFC eine wichtige Rolle, aber auch die Verbindung dieser Strukturen untereinander durch die weiße Substanz. Dieses Netzwerk aus Nervenfasern kortikaler und subkortikaler Anteile unterliegt im Alter ebenso Veränderungen [60]. Beim altersbedingten Verlust von Fasern im Marklager wird eine “Diskonnektion” zu kortikalen Strukturen diskutiert [61]. Dieser Verlust weißer Substanz beeinflusst wahrscheinlich die Interaktion des PFC mit subkortikalen Strukturen wie Hippocampus und Striatum. Dies unterstützt den Gedanken, dass das kognitive Altern mit entsprechender kognitiver Leistungseinbuße, unter anderem auch der Konsolidierung, einhergeht und bei gesunden, nicht-dementen Menschen auf eben diesen Veränderungen in der grauen und weißen Substanz des fronto-hippocampalen Netzwerks beruht.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass ein Zusammenhang zwischen Schlaf und Gedächtnis naheliegt, da neurochemische Systeme und Strukturen, die in die Schlafregulation eingebunden sind auch für das Gedächtnis relevant sind. Darüber hinaus darf bei der Frage nach Störung der Gedächtniskonsolidierung mit abnehmender kognitiver Leistung im Alter dem Schlaf durchaus eine entscheidende Funktion eingeräumt werden, da sich im Alter gerade bei den konsolidierungsrelevanten Schlafparametern wie SO, SWA und Schlafspindeln Veränderungen zeigen. Zudem unterstützt der Schlaf Regenerierungsprozesse im Gehirn wie zum Beispiel den Abtransport von Beta-Amyloid, deren vermehrte Ablagerung durch reduzierte Reinigungsfunktion derzeit zum Beispiel im Zusammenhang mit Alzheimer Demenz diskutiert wird [62]. Durch zunehmende Schlaffragmentierung könnten Regenerierungsprozesse gestört werden, die sich wiederum (auf vielfältige Weise) negativ auf kognitive Funktion auswirken können. Wie Schlaf moduliert und dadurch eventuell die Gedächtnisleistung bei gesunden, älteren Probanden frühzeitig und nebenwirkungsarm verbessert werden kann, entspricht auch Überlegungen der vorliegenden Arbeit und wird im nächsten Abschnitt diskutiert.

1.5 Modulation der schlafabhängigen Gedächtnisbildung durch Hirnstimulation

1.5.1 so-tDCS

Die transkranielle Gleichstromstimulation ist eine nicht-invasive und schmerzfreie Methode, die zur Modulation der zerebralen Erregbarkeit angewendet wird. Schwacher Gleichstrom wird transkraniell über die Kopfhaut appliziert und ist reversibel [63]. Der Wirkmechanismus der Stimulation beruht auf einer Verschiebung des Ruhemembranpotenzials kortikaler Neurone. Die Beeinflussung der Ionenverteilung innerhalb und außerhalb neuronaler Zellen führt bei anodaler Stimulation zu einer leichteren Erregbarkeit der Neuronen, welche in eine höhere Aktivität der Nervenzellen resultiert. Bei kathodaler Stimulation hingegen führt es zu einer reduzierten Erregbarkeit und damit zu einer verringerten Aktivität. Die anodale Stimulation korreliert im Allgemeinen mit einer Leistungsverbesserung sowohl motorischer [63] als auch kognitiver Aufgaben [64], [65], wobei nach kathodaler Stimulation keine Effekte oder gar eine Leistungsver schlechterung beobachtet werden [66]. Auch bei der Therapie von Depressionen [67] und bei Kindern zur Verbesserung der Hyperkinetischen Form der infantilen Zerebralparese [68] ist tDCS erfolgreich eingesetzt worden. Einschränkend ist festzuhalten, dass besonders bei kognitiven Aufgaben die Studienlage jedoch heterogen und der genaue Wirkmechanismus unklar ist [7], [69]. Zudem weisen weitere Studien [70], [71] auf die Bedeutsamkeit interindividueller Unterschiede wie das Alter, die kognitiven und anatomischen Voraussetzungen aber auch das Schlafverhalten eines Menschen in Bezug auf die Ansprechbarkeit von so-tDCS hin.

1.5.2 Empirische Befunde zu Hirnstimulation im Schlaf

Ausschlaggebend ist die Studie von Marshall et al. 2006 an jungen gesunden Probanden. Sie konnten nach transkranial frontal applizierter Stimulation im Frequenzbereich der SO (0,75 Hz) während des NonREM Schlafs eine verbesserte Speicherung hippocampus-abhängiger deklarativer Gedächtnisinhalte zeigen. Es konnte ebenfalls eine Steigerung der endogenen kortikalen Slow Oscillations und Schlafspindelaktivität im frontalen Kortex nachgewiesen werden. Die anodalen Stimulationselektroden wurden bilateral frontolateral, die kathodalen auf dem Mastoid platziert. In den Experimentalnächten erlernten die Probanden dann eine aus 46 Wortpaaren bestehende Liste semantisch wenig verbundener Worte, deren Abruf am nächsten Morgen erfolgte. Das auf einem Bildschirm präsentierte Wort (engl. Cue) sollte vom Probanden zu dem zuvor erlernten Wortpaar vervollständigt werden. Anschließend erfolgte der Nachtschlaf in dem vier Minuten nach Beginn der Schlafphase 2 fünfmal für je fünf Minuten stimuliert wurde. Zwischen den 5-Minuten Intervallen lag eine stimulationsfreie Minute. Im Resultat zeigte sich eine signifikant verbesserte Gedächtnisleistung nach Stimulation mit Gleichstrom um 4,77 Wörter im Gegensatz zu Sham Bedingungen (Scheinstimulation), wo die Probanden sich nur um 2,08 Wörter verbesserten. Daraus schlussfolgerten die Autoren die herausragende Bedeutung des SWS und assoziierter neurophysiologischer Prozesse bei der hippocampus-abhängigen Gedächtniskonsolidierung [6].

2013 versuchte die Arbeitsgruppe um Eggert et al. die Befunde von Marshall bei älteren gesunden Probanden zu replizieren. Sie untersuchten 26 ältere (im Durchschnitt 69,1 \pm 7,7 Jahre), gesunde Probanden unter Verwendung des gleichen Stimulationsmaterials und ähnlichem Stimulationsprotokoll wobei ebenfalls eine bifrontal, anodale Stimulation während des frühen nonREM-Schlafs erfolgte. Nach so-tDCS konnte in dieser Probandengruppe allerdings kein signifikanter Effekt bezogen auf die schlafabhängige Gedächtniskonsolidierung verzeichnet werden. Hier wurde eine veränderte Schlafarchitektur im Alter mit einer erhöhten Schlaffragmentation diskutiert [69]. Eine Anpassung des Studienprotokolls an die vergleichsweise höhere Schlaffragmentation im Alter hielten wir daher für sinnvoll. Die erfolversprechenden und vielfältigen Anwendungsmöglichkeiten der Methode sorgten jedoch neben Begeisterung auch für Zweifel an der Wirksamkeit der Methode [72]. Neben Marshall et al. 2006 gibt es weitere Studien, die jedoch den positiven Effekt auf das Gedächtnis bei älteren Probanden nicht reproduzieren konnten [69], [73]. Mögliche Gründe, wie Unterschiede in der Probandengruppe oder Methode, werden derzeit diskutiert. Darüber hinaus konzentrierten sich Wissenschaftler auf die Exploration von interindividuellen Unterschieden in der Ansprechbarkeit auf tDCS [70], [71]. Dabei werden verschiedene interindividuelle Unterschiede wie das Alter, die kognitiven und anatomischen Voraussetzungen, aber auch das Schlafverhalten eines Menschen in Bezug auf die Ansprechbarkeit

von so-tDCS diskutiert und entsprechen ebenfalls weiterführenden Überlegungen der vorliegenden Arbeit [70], [71]. Aufgrund der zahlreichen klinischen Effekte liegt das Ziel einer therapeutischen Anwendung des so-tDCS in Zukunft nahe. Durch die einfache technische und nebenwirkungsarme Anwendung und dem breiten Anwendungsbereich wird die so-tDCS als therapeutisches Instrument vieler neuropsychiatrischer Erkrankungen, die mit einer verminderten kortikalen Neuronenaktivität assoziiert sind, favorisiert und steht daher aktuell im Mittelpunkt von einer Reihe von Studien [74].

1.6 Zusammenfassung, Fragestellung und Hypothesen

Der Schlaf scheint ein optimaler Zustand für bestimmte Aspekte bei der Konsolidierung neuer Gedächtnisinhalte zu sein [18]. Nach den vielversprechenden Ergebnissen von Marshall et al. 2006, die eine verbesserte hippocampale Gedächtniskonsolidierung deklarativer Inhalte nach so-tDCS im frühen nonREM Schlaf bei jungen Probanden nachweisen konnten, blieb dieser Erfolg bei älteren Probanden jedoch aus. Möglicherweise war das Stimulationsprotokoll nicht optimal an die Schlafgegebenheiten des älteren Menschen angepasst. Dennoch ist in einer alternden Gesellschaft der Zusammenhang zwischen kognitivem Altern, Schlaf und Gedächtnis und die Beeinflussung schlafabhängiger Gedächtniskonsolidierung von wachsendem Interesse. Aufgrund der relativ einfachen technischen und nebenwirkungsarmen Anwendung von so-tDCS, bleibt das Potential dieser Methode zur präklinischen Verbesserung von Schlaf- und Gedächtnisfunktionen genauer in weiteren Untersuchungen zu prüfen.

Die vorliegende Studie wurde mit einigen Anpassungen des verwendeten Studienprotokolls in Anlehnung an die Studie von Marshall et al. (2006) konzipiert. Die transkranielle Applikation von oszillierendem Gleichstrom erfolgte in adaptierter Form, wobei zwischen den Stimulationsintervallen die Überprüfung der jeweiligen Schlafphase erfolgte. Auf diese Weise sollte eine Stimulation während einer anderen Schlafphase oder gar während einer Wachphase vermieden werden. Die vorliegende Arbeit befasst sich explorativ mit der interindividuellen Ansprechbarkeit auf die elektrische Stimulation sowie ob so-tDCS verabreicht im frühen Nachtschlaf positive Effekte auf den Schlaf und die Gedächtniskonsolidierung von verbalem Material bei älteren, gesunden Probanden hat. Aufbauend auf dem Projekt in dem geprüft wurde, ob

1) so-tDCS während des frühen Nachtschlafs sich positiv auf konsolidierungsrelevante Schlafparameter (SO, langsame und schnelle Schlafspindeln) bei gesunden, älteren Probanden auswirkt sowie, ob

2) so-tDCS verabreicht im frühen Nachtschlaf die Gedächtnisleistung in einer Wortpaaraufgabe verglichen zu einer Nacht mit Shamstimulation bei gesunden, älteren Probanden verbessert

ist das zentrale Anliegen der vorliegenden Arbeit die post-hoc Analyse zur Exploration von Unterschieden in der Ansprechbarkeit auf so-tDCS unter Berücksichtigung interindividueller Unterschiede und Aufgabencharakteristika.

2 Methoden

2.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine in den Bedingungen balancierte, randomisierte cross-over Studie. Untersucht wurde die Gedächtnisleistung in einer Wortpaarassoziationsaufgabe (siehe 2.5.3) bei älteren, gesunden Probanden vor und nach dem Nachtschlaf. Dabei wurde die Aufgabe einmal unter dem Einfluss von so-tDCS (Stimulationsnacht) und einmal ohne so-tDCS (Shamnacht, Scheinstimulation) absolviert.

2.2 Allgemeiner Ablauf der Studie

Die vorliegende Studie gliederte sich in Hauptuntersuchung, die aus drei Terminen im Schlaflabor Dahlem bestanden, und Voruntersuchungen (Baselinemessungen) an der Charité Campus in Mitte. Nach einem Telefon-Screening und den Baselinemessung ergab sich eine Probandengruppe aus 22 Teilnehmern. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin Berlin, Deutschland, entsprechend der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Wie die Probanden der vorliegenden Studie eingeschlossen wurden, ist Abbildung 6 zu entnehmen.

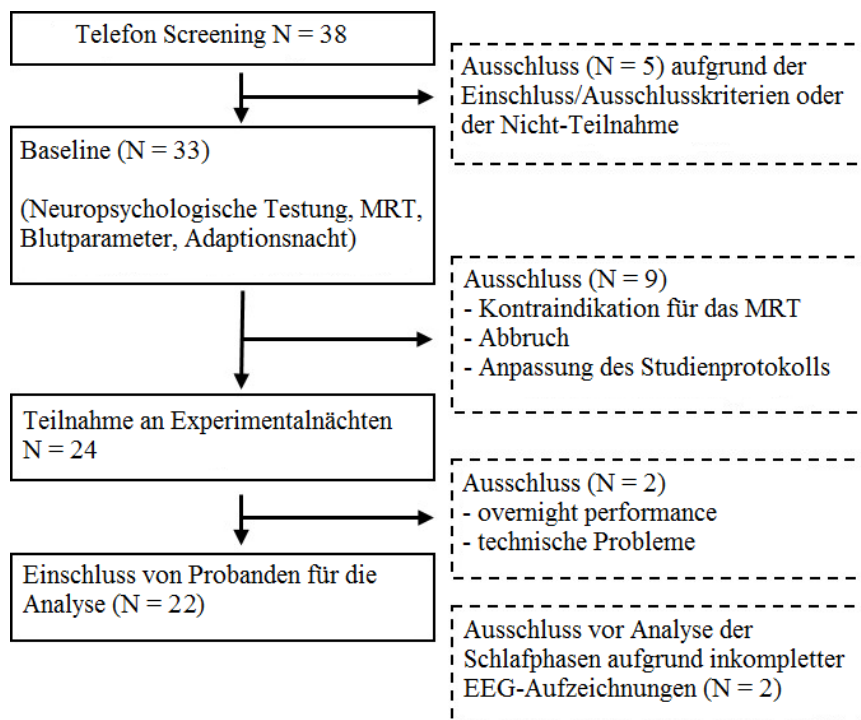


Abbildung 6: Zustandekommen der Probandengruppe, modifiziert nach Sven Paßmann, Boosting Slow Oscillatory Activity [73]

2.3 Stichprobe

Getestet wurden gesunde männliche und weibliche Probanden im Alter von 50 bis 80 Jahren. Vorab wurde ein strukturiertes Telefon-Interview durchgeführt, das die wichtigsten Ausschlusskriterien bezüglich bereits diagnostizierter Schlafstörungen, neurologischen Erkrankungen und MRT-Kontraindikationen erfragte (siehe 2.3.1). Nach dieser Vorauswahl wurden 33 potentielle Teilnehmer für ein kurzes medizinisches Screening, Blutentnahme, Durchführung eines strukturellen MRTs und ausführlicher neuropsychologischer Testung (für Details siehe 2.4) in die Charité Universitätsmedizin Berlin eingeladen. Im Laufe der Studie mussten weitere 11 Probanden aufgrund von strukturellen Veränderungen im Gehirn, technischen Problemen bei der Datenerhebung oder aufgrund eines freiwilligen Abbruchs aus der Studie ausgeschlossen werden.

2.3.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Probanden wurden eingeschlossen, wenn sie folgende Kriterien erfüllten:

- Rechtshänder
- vorhandene Einwilligungsfähigkeit
- deutsche Muttersprachler
- körperliche und psychische Gesundheit

Nicht teilnehmen konnten Probanden aufgrund von:

- diagnostizierten Schlafstörungen (Schlafapnoe)
- Alkoholismus, Drogen- und Medikamentenabhängigkeit (Raucher > 10 Zigaretten / Tag, Konsum von Alkohol > 50g / Tag)
- akuter psychiatrischer Behandlung (Depression, Manie, Schizophrenie etc.), Posttraumatischer Belastungsstörung
- Neurologischen Erkrankungen (Multiple Sklerose, M. Parkinson, Chorea Huntington, Epilepsie, Meningitis)
- MRT-Kontraindikationen: Herzschrittmacher, Medikamentenpumpe, Angst vor engen Räumen, Metallteile im Körper (künstliche Herzklappen, Cochlea-Implantat, Künstliche Linse, Gefäß-Stents / -Clips, Shunt, Metallsplitter, Port, permanent Make-up / Tattoos)
- Schwangerschaft
- nicht behandelte / nicht eingestellte hormonelle Störung (Diabetes, Schilddrüsenüber- oder Unterfunktion, Hypercortisolismus / Hypocortisolismus)

2.3.2 Rekrutierung

Die Rekrutierung der gesunden älteren Probanden erfolgte zwischen Juni 2012 und Juli 2014. Aufmerksam wurden die potentiellen Teilnehmer über den Univerteiler der Charité, die lokale Datenbank der Charité und durch die persönliche Weiterempfehlung von Probanden, die bereits an der Studie teilgenommen hatten. Alle Probanden gaben nach ausführlicher Aufklärung vor Beginn der Messung ihre schriftliche Einwilligung in die Teilnahme an der Studie ab. Sie stimmten ebenfalls der Speicherung und Veröffentlichung der pseudonymisierten Daten zu. Nach Abschluss der fünf Termine, von denen die ersten beiden an der Charité im Campus Mitte und die letzten drei im Schlaflabor der Freien Universität in Dahlem stattfanden, erhielten die Probanden eine Aufwandsentschädigung.

2.4 Voruntersuchungen (Baselinemessungen)

Die Voruntersuchungen fanden an zwei Terminen am Campus Charité Mitte statt und beinhalteten ein Aufklärungsgespräch mit einer Einwilligungserklärung zur freiwilligen Teilnahme an der Studie und die Erhebung soziodemografischer Daten. Es folgte eine kurze medizinische Untersuchung mit Blutentnahme und eine ausführliche neuropsychologische Testung (siehe 2.4). Weiterhin erfolgte eine strukturelle MRT (BCAN) Messung. Das Ziel der Voruntersuchung war der Ausschluss von Probanden mit strukturellen Gehirnveränderungen, neuropsychologischen Auffälligkeiten und zur genauen Charakterisierung der Stichprobe.

Die neuropsychologische Testung erfolgte anhand standardisierter neuropsychologischer Testverfahren und umfasste folgende Funktionsbereiche: Globale kognitive Fähigkeiten erhoben mittels des Mini-Mental Status Tests (MMSE) [75], eine umfangreiche Testbatterie zur Prüfung des verbalen Gedächtnisses anhand des Verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT) [76], Wechsler Memory Scale (WMS) [77] und Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT) [78]. Ebenfalls Teil der Voruntersuchung war die Testung exekutiver Funktionen und Aufmerksamkeit mit dem Stroop color-word Test (STROOP) [79], Trail Making Test (TMT A und B) [80], Alters-Konzentrationstest (AKT), Letter Digit Substitution Test (LDST) [81] sowie die Ermittlung der Intelligenz anhand des Mehrfach Wortschatz Tests (MWT) [82]. Zusätzlich wurde das aktuellen Befinden mithilfe des Positive And Negative Affective Schedule (PANAS) [83] und die Ausprägung depressiver Symptome mithilfe des Beck's Depression Inventory (BDI) [84] erfragt. Als neuropsychologisches Demenzscreening und zur differenzierten Erfassung kognitiver Defizite wurde der Fragebogen des Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD-Plus) [85] genutzt. Als Einschlusskriterium dienten hierbei Ergebnisse innerhalb einer Standardabweichung der Alters- und Bildungsnorm.

Zur strukturellen MRT-Analyse wurde eine hochaufgelöste dreidimensionale T1-gewichtete Echo-Gradienten-Sequenz (TR = 1900 ms, TE = 2,52 ms, 192 sagittale Schichten, Voxelgröße = 1,0 x 1,0 x 1,0mm³ mit einem Flipwinkel von 9°) durchgeführt. Des Weiteren wurde eine diffusionsgewichtete Spinecho-Echoplanar-Sequenz (engl. diffusion tensor imaging, DTI; TR = 7500ms, TE = 86ms, 61 axiale Schichten, Voxelgröße = 2.3 x 2.3 x 2.3mm³ in 64 Richtungen mit einem b-Wert von 1000 s/mm²) aufgenommen. Für die funktionelle MRT-Analyse bei Ruhe (Ruhe-fMRT) diente eine T2-gewichtete Echoplanar-Sequenz (TR = 2300ms, TE = 30ms, 34 Schichten, Voxelgröße = 3,0 x 3,0 x 4,0mm³ und einem Flipwinkel von 90°). Die Probanden bekamen die Instruktion ihre Augen innerhalb der sechsminütigen Aufnahme geschlossen zu halten und an nichts Bestimmtes zu denken. Zusätzlich wurde eine Flair-Sequenz gemacht.

2.5 Hauptuntersuchung

Die Hauptuntersuchung fand an der Freien Universität in Berlin Dahlem statt. Sie setzte sich aus drei Terminen zusammen, einem Gewöhnungstermin und zwei experimentellen Nächten, die im Abstand von zwei Wochen erfolgten. Die Experimentalnächte liefen im Prinzip identisch ab, je einmal mit und einmal ohne Stimulation.

2.5.1 Gewöhnungstermin

Bei dem ersten Termin handelte es sich vorerst um die Adaptationsnacht, in der der Proband mit den Räumlichkeiten und der Umgebung, dem Einüben der verschiedenen Gedächtnisaufgaben, sowie dem Schlafen mit einer EEG-Kappe und dem weiteren Ablauf der Experimentalnächte vertraut gemacht wurde (Details siehe Abschnitt 2.5.2). Eine Woche vor diesem Termin wurde von dem Probanden ein Schlafprotokoll geführt, in dem er detailliert in einem Abend- und Morgenprotokoll seine Schlafgewohnheiten protokollierte. Die Adaptationsnacht fand mindestens zwei Tage und maximal drei Wochen vor der ersten Experimentalnacht statt. Zusätzlich wurde das habituelle Schlafverhalten anhand der folgenden standardisierten Tests befragt:

Essener Fragebogen Alter und Schläfrigkeit (EFAS)

Der EFAS ist ein Testinstrument zur Messung der Tagesschläfrigkeit bei älteren Menschen. Da er als Fremdbeurteilungsskala konzipiert ist, kann die Testung auch bei Menschen mit körperlichen oder kognitiven Beeinträchtigungen durchgeführt werden. Der Fragebogen umfasst zehn alltägliche Szenarien, in denen normalerweise kein Schlaf beobachtet wird. Die Beurteilung erfolgt semiquantitativ nach den Kriterien Häufigkeit (nie bis ständig) und Schweregrad (nie bis stark).

Anhand der Errechnung des Gesamtscores lässt sich eine moderat empfundene Tagesschläfrigkeit abschätzen [86].

Pittsburgh Schlafqualitäts Index (PSQI)

Der PSQI dient zur Erfassung der Schlafqualität der letzten vier Wochen. Dieser besteht aus 19 Fragen zur Selbstbeurteilung sowie fünf retrospektiv fremdbeurteilte Fragen mit folgenden Komponenten: subjektive Schlafqualität, Schlaflatenz, Schlafdauer, Schlaffeffizienz, Schlafstörungen, Schlafmittelkonsum und Tagesmüdigkeit. Eine hohe Punktzahl im Gesamtscore entspricht einer verringerten Schlafqualität [87].

Epworth Sleepiness Scale (ESS)

Mithilfe dieses Kurzfragebogens kann die Tagesschläfrigkeit eingeschätzt werden. Retrospektiv schätzt der Proband auf einer Skala von 0 (niemals) bis 3 (hoch) die Wahrscheinlichkeit für das Einnicken in typischen Alltagssituationen wie beispielsweise beim Fernsehen oder während einer Unterhaltung ein [88].

Morningness-Eveningness-Questionnaire (D-MEQ)

Mithilfe des aus 19 Items bestehenden Fragebogens D-MEQ ist eine Ermittlung des Chronotypen möglich. Hierbei findet eine fünfstufige Einteilung von definitiver Morgentyp bis definitiver Abendtyp statt [89].

Gegen 22:30 Uhr wurde der Proband zu Bett gebracht und der Umgang mit der EEG-Box erklärt. Darunter zählte unter anderem das Entkabeln mit anschließender Wiederherstellung der Befestigung der EEG-Box nach einem nächtlichen Toilettengang. Wie auch in den Experimentalnächten waren keine Einschlafhilfen wie Lesen erlaubt. Um 7:30 Uhr am nächsten Morgen wurde der Proband geweckt und die Anwendung des Actigraphen (model GT3X+; Actigraph, LLC Pensacola, USA) erläutert, den er eine Woche vor der ersten Experimentalnacht dauerhaft tragen sollte.

Weiterhin bekam der Proband Anweisungen worauf er am Tag der Experimentalnächte achten sollte, wobei insbesondere auf den Verzicht von Koffein 90 Minuten und Alkohol 12 Stunden vor Ankunft im Schlaflabor erinnert wurde.

2.5.2 Ablauf der Experimentalnächte

Zum zweiten und dritten Termin erschien der Proband jeweils um 20 Uhr im Schlaflabor der Freien Universität Berlin in Dahlem. Dort fand zunächst eine Testung zu Konzentration und Aufmerksamkeit mit der computerbasierten neuropsychologischen Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (engl.: Test for Attentional Performance; TAP) statt [90]. Die Testbatterie enthält die Untertests Alertness, Go/NoGo und Arbeitsgedächtnis. Ähnlich wie in der Adaptationsnacht wurden die Elektroden für das Schlafmonitoring nach dem 10-20 EEG System (EEG, EMG, EOG) angebracht und verschiedene Gedächtnisaufgaben durchgeführt. Die Stimulationselektroden wurden bilateral, frontal bei F3 und F4 Elektroden (anodal) und dem Mastoid (kathodal) angebracht. Anschließend wurde der Proband gegen 22:30 Uhr zu Bett gebracht und morgens gegen 7:30 Uhr geweckt. Während der Schlafphase 2 oder tiefer fand entweder eine Stimulation (Stim) oder keine Stimulation (Sham) statt. Bis zum vollständigen Abschluss der Studie verblieb der Proband blind gegenüber den Testbedingungen. Der Testleiter erfuhr erst, um welche Bedingung es sich handelte, als der Proband bereits in der ersten der beiden experimentellen Nächte schlief. Die Reihenfolge der Stimulation und Scheinstimulation war über die Probanden hinweg weitestgehend ausbalanciert. Nach einem standardisierten Frühstück erfolgte gegen 8 Uhr eine erneute Abfrage der Gedächtnistests.

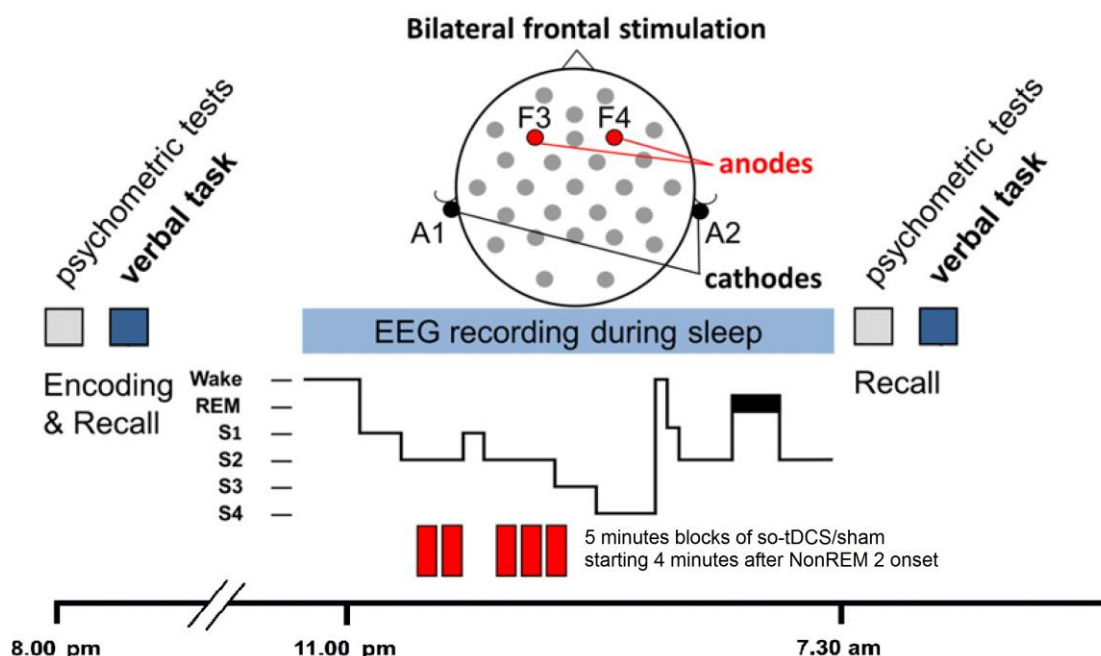


Abbildung 7: Experimentalnächte in der Übersicht, modifiziert nach Julia Ladenbauer, Brain stimulation during an afternoon nap [91]

Die Probanden wurden anhand verschiedener Fragebögen (VAS, TSS, PANAS) vor und nach dem Schlaf bezüglich ihres Befindens befragt:

Visual Analogue Scale (VAS)

Der VAS ist ein oft verwendetes Instrument zur Erfassung subjektiven Befindens. In dieser Studie wurden zwei Skalen verwendet: Eine Müde/Wach (VAS müde) und Angespannt/Entspannt-Skala (VAS angespannt). Auf dieser 100mm langen horizontalen Skala sollten die Probanden ihr momentanes Befinden kennzeichnen. Diese wurde anschließend mit einem Lineal ausgemessen [92].

Tiredness Symptom Scale (TSS)

Der Fragebogen fasst 14 charakteristische Müdigkeitssymptome in einer Liste zusammen. Diese Symptome können einer eher mentalen (z.B. Konzentrationsschwäche) oder körperlichen (gähnen, zittern) Bereich zugeordnet werden. Die Probanden werden nach momentaner Anwesenheit dieser Symptome befragt.

Positive and Negative Affective Scale (PANAS)

Der Fragebogen erfragt positive und negative Affekte der Stimmung, die momentan beim Probanden vorherrscht. Der Proband wird aufgefordert anhand einer fünfstufigen Skala momentan vorherrschende Gefühle und Empfindungen einzuschätzen. Positive (Energie, Konzentration, Engagement) und negative Aspekte (Gereiztheit, Nervosität, Angst) werden getrennt voneinander ausgewertet [83].

Zwischen den beiden Interventionsterminen lagen mindestens zwei Wochen um carry-over Effekte zu vermeiden und höchstens drei Wochen, um den Gewöhnungsaspekt beizubehalten.

2.5.3 Gedächtnisaufgaben

Der folgende Abschnitt fokussiert sich auf die Beschreibung der Wortpaaraufgabe. Weitere Gedächtnisaufgaben, die ebenfalls durchgeführt wurden, werden nicht im Detail betrachtet, da sie nicht im Rahmen der vorliegenden Arbeit ausgewertet wurden.

Wortpaaraufgabe

Zur Testung des deklarativen Gedächtnisses wurde das Wortpaar-assozierte Lernen (PAL) verwendet. Bei diesem Paradigma werden semantisch verknüpfte, deutsche Wortpaare während der Lernphase gezeigt. Beim Abruf wird das erste Wort des Wortpaares präsentiert, das dazugehörige Wort muss dann wiedergegeben werden. Im Gegensatz zu den vorherigen Studien von Marshall (2006) und Eggert (2013) wurden für die Wortpaaraufgabe neue Listen mit ausschließlich neutralem Inhalt gewählt. Die Auswahl der Worte erfolgte anhand einer unveröffentlichten Pilotuntersuchung, in der die Wörter hinsichtlich ihres emotionalen Gehalts und ihrer semantischen Verbundenheit modifiziert und in einer Pilotphase mithilfe einer 7-stufigen Likertskala bewertet (1 sehr negativ bis 7 sehr positiv) wurden. Zur Bewertung dienten Kategorien wie Bildhaftigkeit, Erregung, Konkretheit und Neutralität. So wurden schließlich aus vier zu bewertenden Wörtern die jeweils zwei, in den Kategorien am neutralsten bewerteten Wörter ausgewählt, sodass in der vorliegenden Arbeit ausschließlich nicht-emotionale Wortpaare benutzt wurden. Die Paare waren dabei semantisch miteinander verknüpft (Oberbegriff-Unterbegriff, z.B. Auto-Reifen). Die beiden ausgewählten Unterwörter eines Wortpaares wurden zufällig auf je eine Liste für eine der beiden Experimentalnächte verteilt, deren Reihenfolge über die Nächte ausbalanciert war. Um die Vergleichbarkeit zu gewährleisten blieben die Kategoriwörter stets gleich, die Listen unterschieden sich jedoch in dem dazugehörigen Unterwort (z.B. Auto – Reifen / Auto – Motor) ähnlich wie in Schlaf- und Gedächtnisstudien von Born et al. (1997) [93] und Marshall et al. (2004) [94]. Insgesamt umfasste die Wortpaaraufgabe zwei Wortlisten mit je 40 neutralen, semantisch verbundenen Wortpaaren, die in Lern-, Übungs- und Abrufphase unterteilt werden können.

Lernphase

Zu Beginn der Lernphase wurde eine dieser beiden Wortlisten gelernt. Die Wortlisten begannen und endeten mit jeweils zwei Pufferwörtern, die nicht in die Auswertung eingingen, um Primacy- und Recencyeffekte zu vermeiden. Die verbleibenden Wörter wurden in zufälliger Reihenfolge gezeigt. Der Proband blickte dabei auf einen vor ihm stehenden Computerbildschirm, auf dem die Wörter mittig in weißer Schrift auf schwarzem Hintergrund für eine Dauer von fünf Sekunden erschienen. Zwischen den gezeigten Wortpaaren lag ein Zeitintervall von 100ms, in dem der Bildschirm schwarz blieb. Auf der linken Seite des Bildschirms stand der Oberbegriff, auf der rechten Seite der Unterbegriff. Zu Beginn der Aufgabe wurde der Proband aufgefordert mitgebrachte Sehhilfen zu verwenden, falls benötigt.

Übungsphase

Nach diesem ersten Lerndurchgang mit Präsentation des gesamten Wortpaares, erfolgte ein Abruf mit verzögertem Feedback. Hier wurde 5 Sekunden lang allein der Oberbegriff mittig des Bildschirms gezeigt. Zuvor wurde der Proband aufgefordert, dieses Oberwort laut vorzulesen und das dazugehörige Unterwort aus dem Gedächtnis wiederzugeben. Unabhängig davon, ob das Unterwort korrekt genannt wurde, wurde unmittelbar danach das gesamte Wortpaar als Feedback präsentiert.

Abrufphase

Erst nach diesen beiden Lerndurchgängen erfolgte der unmittelbare Abruf ohne Feedback (Baseline). Der Proband wurde gebeten das Oberwort auf dem Bildschirm mündlich wiederzugeben und das Wortpaar dann aus dem Gedächtnis zu komplettieren. Dazu hatte er 10 Sekunden Zeit. Die Antworten wurden mittels eines Voice Rekorders oder Smartphones aufgenommen und später ausgewertet. Nach der Nacht im Schlaflabor unter Stim- oder Sham-Bedingungen erfolgte dann der zweite verzögerte Abruf am Morgen.

Ausgewertet wurden Anzahl der richtig erinnerten Wortpaare und Fehler. Zu den Fehlern gehörten Interferenzen und Intrusionen. Interferenzen entstanden, wenn der Proband fälschlicherweise dem Oberbegriff ein Unterbegriff einer zuvor erlernten Liste zuordnete (falsche Unterbegriffzuordnung vorangegangener Listen zum aktuellen Oberbegriff). Bei Intrusionen ordnete der Proband den Oberwörtern ähnlich klingende Unterwörter zu. Es ergab sich also eine fälschliche Zuordnung eines Unterwortes, das ursprünglich einem anderen Wortpaar entstammte.

2.5.4 Stimulationsprotokoll und Schlafmonitoring

Durch ein akkubetriebenes Gerät (Eldith DC-Stimulator, neuroConn GmbH Ilmenau, Deutschland) wurde ein oszillierender Gleichstrom transkraniell auf die Kopfhaut appliziert. Die Anordnung der 26 gesinterten Ag/AgCL Ringelektroden von 8 mm Durchmesser erfolgte nach dem 10-20-System, die in einer Kappe montiert waren (FP1, AFz, FP2, F7, Fz, F8, FC5, FC1, FC2, FC6, T7, C3, Cz, C4, T8, CP5, CP1, CP2, CP6, P7, P3, Pz, P4, P8, O1, O2). Es wurde eine diagonale und transversale Vermessung des Schädels durchgeführt zur Identifizierung von Cz, um die EEG-Kappe zu platzieren. Als Referenz diente die Elektrode an der Nase, zur Erdung die FCz, wobei die Impedanz aller Elektroden 5 kOhm betrug. Die Ableitflächen auf der Kopfhaut wurden mit einer Alkohollösung von Fett und Verunreinigungen gereinigt und mit leitfähiger Paste befüllt (EASYCAP, Hersching, Deutschland). Die Ableitelektroden nahmen die Potenzialschwankungen mittels des BrainAmp Imepedanzsystems (Brain Products GmbH, München, Deutschland) auf und

wurden mit dem BrainvisionRecorder Version 1.20 über Nacht (Brain Products GmbH) für die spätere offline Analyse aufgezeichnet.

Die Stimulationselektroden wurden bei beiden Bedingungen bilateral an die frontalen Elektroden F3 und F4 angelegt, aber nur in der Stimulationsbedingung fand eine echte Stimulation statt wohingegen bei Shambedingung keine Stimulation erfolgte. Bei der anodalen Stimulation oszillierte der Strom zwischen Spitzenamplitudenwerten von $0 - 250\mu\text{A}$ mit einer Frequenz von 0.75 Hz. Die Kathoden wurden am rechten (M1) und am linken (M2) Mastoid angebracht. Für die Stimulation wurden Ag/AgCL-Flachelektroden mit einem Durchmesser von 8mm verwendet, was einer maximalen Stromdichte von $0,522\text{mA}/\text{cm}^2$ entspricht. Der Widerstand blieb immer unter 2 kOhm. Das in der Studie verwendete Stimulationsprotokoll war eng an die Studie von Marshall et al (2006) angelehnt. So-tDCS wurde diskontinuierlich fünfmal für fünf Minuten appliziert. Der erste Stimulationsblock wurde dabei vier Minuten nach Erreichen einer stabilen Schlafphase 2 (NonREM Schlaf) gestartet. Nach jedem Stimulationsblock erfolgte ein stimulationsfreies Intervall, das mindestens eine Minute andauerte. In den stimulationsfreien Intervallen wurde das online-EEG überwacht und geprüft, ob der Proband sich noch in der gewünschten Schlafphase 2 oder tiefer befand. Nur wenn dies der Fall war, wurde das Stimulationsprotokoll fortgesetzt. Andernfalls wurde die Stimulation unterbrochen und der nächste Stimulationsblock erst begonnen, wenn der Proband sich erneut in einer stabilen Schlafphase 2 befand. Das Debriefing ergab nach Abschluss der Experimentalnächte, dass der applizierte Strom zum Zeitpunkt der Stimulation für den Probanden gar nicht bis kaum wahrnehmbar war. Zwei Probanden berichteten ein leichtes Kribbeln auf der Kopfhaut, in der Regel führte dies aber nicht zum Aufwachen des Probanden.

Unter Shambedingung wurde der Koffer mit dem Stimulationsgerät wie in der Stimulationsnacht für den Probanden sichtbar auf einem Tisch vor dem Schlafzimmer platziert und die Stimulationskabel mit einer Box am Rand des Probandenbettes verbunden. Es bestand jedoch keine Verbindung zum Stimulationsgerät, was zusätzlich verpackt und ausgeschaltet blieb. Sobald der Proband im Bett war und das Licht ausgeschaltet wurde, verfolgte der Versuchsleiter, wie auch zu Stimulationsbedingungen, das Online-EEG. 4 Minuten nach Erreichen der NonREM Schlafphase 2 wurden im EEG Marker gesetzt, die Anfang und Ende einer Stimulation verzeichneten ohne dass diese ausgeführt wurde.

2.5.5 Offline Scoring der Schlafstadien

Die Schlaf-EEG Aufnahme wurde bei der offline Auswertung in 30 Sekunden Segmente unterteilt und anhand der Kriterien von Rechtschaffen et al. bewertet [19]. Anhand dieser Einteilung wurden NonREM Schlafphasen 1, 2, 3 und 4 sowie REM-Schlaf klassifiziert. Hierzu wurde das Programm SchlafAus v1.5 (Steffen Gais, Lübeck; Germany) verwendet. Aufgrund der starken Artefakte während der Stimulation konnte für die Zeit der Stimulation keine Charakterisierung der Schlafstadien vorgenommen. Um gleiche Bedingungen herzustellen wurden auch die Intervalle während der 5-minütigen Shamstimulation nicht in die Klassifikation der Schlafstadien einbezogen.

Tabelle 1.1: Schlafparameter und Beschreibung

Schlafparameter	Erklärung	Beschreibung
TIB	engl.: Time in Bed	umfasst die gesamte Liegezeit von „Licht aus“ (= Beginn der Registrierung) bis zur Beendigung der Ableitung am Morgen, mit inbegriffen ist die Einschlafzeit und die morgendliche Registrierung nach dem Erwachen
SPT	engl.: Sleep Period Time	Zeit vom Einschlafen bis zum endgültigen morgendlichen Aufwachen, einschließlich nächtlicher Wachepisoden und Bewegungsarousals
TST	engl.: Total Sleep Time	effektive Schlafzeit, SPT ohne Wachphasen
TCT	engl.: Total Cycling Time	Gesamtzykluszeit: SPT ohne Wachphasen bei Zykluswechsel
SC	engl.: Sleep Cycles	Anzahl der kompletten Schlafzyklen von nonREM 1 bis REM
WASO	engl.: Wake After Sleep Onset	Anteil der der Wachphasen an der SPT
NonREM 1	Leichtschlafphase	Belegt etwa 4-5% der gesamten Schlafzeit
NonREM 2	Leichtschlafphase	Belegt etwa 45-50% der Gesamtschlafzeit
NonREM 3 NonREM 4	Tiefschlaf	Belegt etwa 20-25% der gesamten Schlafs
REM	engl.: Rapid Eye Movement	Belegt etwa 20-25% der gesamten Schlafzeit
Schlafeffizienz	engl.: Sleep efficiency	Quotient aus TST und TIB, prozentualer Anteil der Schlafdauer an der für den Schlaf vorgesehenen Zeit
Schlafqualität	engl.: Sleep quality	Quotient aus NonREM 3, NonREM 4 und REM durch TST

2.5.6 EEG-Spektralanalyse

Analysiert wurden die fünf einminütigen stimulationsfreien Intervalle, um den unmittelbaren Einfluss von so-tDCS auf die EEG Power zu prüfen. Aufgrund nachdauernder Artefakte im EEG nach Ende der Stimulation und damit zur Analyse ein klares Signal herangezogen werden konnte, wurde der Beginn der stimulationsfreien Intervalle auf 40 Sekunden nach Ende der Stimulation festgesetzt. Gleiches galt für den Fall, dass sich ein Proband nach Ende einer Stimulation nicht mehr in Schlafphase 2 oder tiefer befand. In dem Fall wurde der Beginn einer stabilen Schlafphase 2 abgewartet und von diesem Zeitpunkt an das eine Minute andauernde, stimulationsfreie Intervall zur Analyse herangezogen.

Auf Prüfung des unmittelbaren Einflusses auf die stimulationsfreien Intervalle der Responder und Nonresponder wurde verzichtet, da die SO der Intervalle posthoc als Cut off zur Kategorisierung der beiden Gruppen diente. Um auch langanhaltende Effekte zu erfassen, wurde ein einminütiges stimulationsfreies Intervall 30 und 60 Minuten nach der letzten Stimulationsphase als post-Stimulationsintervall für die gesamte Gruppe sowie für Responder und Nonresponder explorativ analysiert. Als Baseline und Referenz für die nachfolgenden Intervalle diente ein einminütiges stimulationsfreies Intervall vor dem ersten Stimulationsblock.

Für die Shamstimulation wurden korrespondierende Intervalle während der offline Aufzeichnung der EEG Daten markiert. Der Beginn der ersten Scheinstimulationsphase wurde genau an die Kriterien der so-tDCS Stimulation angepasst mit Beginn der Scheinstimulation vier Minuten nach Erreichen der NonREM Schlafphase 2. Dazu wurden beim offline Scoring im EEG Marker gesetzt, die den Stimulationsbeginn und das Ende markierten ohne extern die EEG Elektroden zu beeinflussen. Genau wie bei der Stimulation mit so-tDCS wurde jede Scheinstimulationsphase nur dann markiert, wenn Schlafphase 2 oder SWS detektiert wurden. Sie dauerte ebenfalls fünf Minuten an und wurde von einem stimulationsfreien Intervall von einer Minute abgelöst.

Die stimulationsfreien Intervalle wurden in bis zu 11 artefaktfreie 10-sekündige Segmente unterteilt. Diese Segmente durften sich untereinander um maximal fünf Sekunden überschneiden. Auf jede dieser 10-sekündigen Segmente der EEG Daten wurde ein Hanning Fenster angewendet (100%) bevor die Spektralpower mittels Fast Fourier Transformation berechnet wurde (frequency resolution, 0.06104 Hz). Angelehnt an vorherige Studien wurde die Mean Power (μV^2) Frequenzbänder für vorab definierte Frequenzbereiche bestimmt [7], [94]: SO 0,5-1 Hz, langsame Schlafspindeln 8-12 Hz und schnelle Schlafspindeln 12-15 Hz. SO und langsame Schlafspindeln sind am stärksten über präfrontalen und frontalen Regionen, die schnellen Schlafspindeln über zentralen und zentroparietalen Regionen ausgeprägt. Aus diesem Grund wurden die Ableitungselektroden zu einem sogenannten „Bereich von Interesse“ (engl.: regions of interest, ROIs) zusammengefasst: Die

präfrontalen Positionen entsprechen den Elektroden FP1, AFz und FP2, die frontalen Positionen den Elektroden FC1, Fz, die zentralen Positionen den Elektroden FC2 und die zentroparietalen Positionen den Elektroden C3, Cz und C4. Die EEG Powerdaten für jedes Intervall und der jeweiligen Bedingung wurden log-transformiert bevor sie statistisch analysiert wurden.

2.6 Statistische Auswertungen

Der Einfluss des so-tDCS auf den prozentualen Anteil der Schlafstadien wurde für die gesamte Nacht mittels Wilcoxon-Rank-Test für nicht-parametrisch verteilte, abhängige Daten oder t-Test für parametrisch verteilte, abhängige Daten geprüft. Um den Effekt des so-tDCS auf die Frequenzbänder zu prüfen wurden die Powerwerte der langsamen Oszillationen mittels Varianzanalysen mit Messwiederholung (engl.: repeated measurements analysis of variance; rmANOVA) mit den Faktoren BEDINGUNG (so-tDCS/Sham) und ZEIT (fünf stimulationsfreie Intervalle) gerechnet wurden. Die 30- und 60-Minuten Intervalle wurden ebenfalls mittels Wilcoxon-Rank-Test für nicht-parametrisch verteilte, abhängige Daten oder t-Test für parametrisch verteilte, abhängige Daten geprüft.

Bei der Prüfung der Effekte auf die Gedächtnisbildung wurde zunächst ein Vorschalttest mittels t-Test zur Prüfung auf Reihenfolgeeffekte gerechnet. Zur Darstellung von so-tDCS induzierten Veränderungen in der Gedächtnisleistung wurden Differenzen zwischen der Abrufleistung in der Wortpaaraufgabe vor und nach dem Schlaf gebildet ($\text{Diff}_{\text{WORT}} = \text{Leistung}_{\text{POST}} - \text{Leistung}_{\text{PRÄ}}$) für richtige Ergebnisse und Fehler. Um signifikante Effekte der Stimulation auf die Leistung in der Wortpaaraufgabe zu prüfen, erfolgten 2x2 rmANOVA für Hits, Keine Reaktion Intrusionen und Inferenzen mit dem Faktor ZEIT (Abruf morgens/Abruf abends) als Messwiederholungsfaktor und dem Faktor BEDINGUNG (so-tDCS/Sham) sowieso der Interaktionseffekt ZEIT x BEDINGUNG. Zur Darstellung der Zusammenhänge zwischen Baselineeigenschaften (Bildung, VLMT, WMS 1 und 2, FCSRT, Rey Figure, Zahlenspanne vorwärts und rückwärts, STROOP, TMT, P-Wörter, LDST, AKT, MWT, VAS, TSS, Schlaffragebögen ESS, EFAS, PSQI) und der Bedingung wurden Korrelationen nach Spearman-Rho bei nicht-normalverteilten Parametern benutzt. Die Bedingung ergab sich aus der Differenz der erinnerten Wortpaare der Stimationsnacht und der Shamnacht (Differenz Stim – Sham). Als Kontrollvariablen wurden Anspannung und Müdigkeit (mittels VAS), Schläfrigkeit (mittels TSS) und das aktuelle Befinden (mittels PANAS) mithilfe von separaten BEDINGUNG x ZEIT rmANOVAs analysiert.

Des Weiteren erfolgten post-hoc Analysen. Zunächst wurden die Wörter auf Schwierigkeit geprüft und anhand eines Mediansplits in leichte und schwierige Wörter unterteilt. Dann erfolgte eine 2x2x2 rmANOVA mit den Faktoren BEDINGUNG (so-tDCS / Sham), ZEIT (abends / morgens)

und SCHWIERIGKEIT (leicht/schwer). Bei Vergleichen zwischen der Responder und Nonresponder-Gruppe wurden unabhängige Testverfahren durchgeführt. Bei normalverteilten Parametern wurden gepaarte t-Tests angewandt, bei nicht normalverteilten Parametern der Mann-Whitney U-Test. Alle statistischen Analysen wurden mit SPSS Statistics 22.0 (Statistical Package for the Social Sciences for Windows, IBM Corp. USA) berechnet. Das Signifikanzniveau α wurde auf 0,05 festgelegt. Die Haupthypothesen (Stim/Sham-Vergleiche in Bezug auf Frequenzbänder und Wortpaaraufgabe für die gesamte Stichprobe) wurden mit der Holm-Bonferroni Korrektur für multiples Testen korrigiert. Nur korrigierte P-Werte (p_{korr}) unter 0,05 wurden als signifikant anerkannt [95].

3 Ergebnisse

Die Stimulation wurde von allen Teilnehmern gut vertragen. Nach Abschluss der zweiten Experimentalnacht wurde gefragt, ob die Stimulation auf der Kopfhaut wahrgenommen wurde und ob die Probanden bestimmen konnten, bei welcher Nacht es sich um die Stimulationsnacht handelte. Zwei Probanden berichteten von einem leichten Kribbeln auf der Kopfhaut. Diese lagen jedoch in der Vermutung falsch bei welcher Nacht die Stimulation stattfand. Vier Probanden lagen mit ihrer Vermutung richtig bezüglich der stattgefundenen Stimulation.

3.1 Deskriptive Statistik

3.1.1 Demographie

In der vorliegenden Arbeit wurden die Daten von 22 Probanden analysiert bei denen keine Kontraindikationen zur Verwendung des so-tDCS bestanden. Von den 22 Teilnehmern waren 11 männlich und 11 weiblich. Die Probanden waren durchschnittlich 64,7 Jahre alt und absolvierten 17,1 Schuljahre. Männer und Frauen unterschieden sich nicht signifikant in Bezug auf das Alter, sie unterschieden sich jedoch signifikant in der Bildungsdauer ($p = 0,002$). Männliche Teilnehmer erreichten im Durchschnitt einen höheren Bildungsabschluss als weibliche.

3.1.2 Kognitive Baselinemessung

Alle 22 Probanden nahmen an der kognitiven Baselinemessung teil. In Tabelle 3.1 ist die deskriptive Statistik bezüglich der dabei erreichten Leistung in verschiedenen Gedächtnisfunktionen, exekutiven Funktionen, Intelligenz und Befinden für die 22 Probanden dargestellt.

3 ERGEBNISSE

Tabelle 3.1 Deskriptive Statistik (Mittelwert, SD, Min und Max) der neuropsychologischen Baselinemessung

	Mittelwert \pm SD	Min	Max
N	22		
<i>Demographie</i>			
Alter [Jahre]	64,7 \pm 5,9	50	71
Geschlecht	11 weiblich, 11 männlich		
Bildung [Jahre]	17,1 \pm 3,6	12	27
<i>Gedächtnisfunktionen</i>			
VLMT [Summe]	60,2 \pm 7,1	41	71
VLMT Verlust verzögert [Summe]	1,2 \pm 1,7	0	6
WMS 1 sofort	14,5 \pm 3,6	4	20
WMS 1 verzögert	11,6 \pm 4,8	0	19
WMS 2 sofort	12,8 \pm 3,8	7	21
WMS 2 verzögert	10,2 \pm 4,8	0	20
Rey Figure verzögert	22,3 \pm 5,4	8,5	32
FCSRT verzögert	14 \pm 1,7	11	16
Zahlenspanne vorwärts	7,4 \pm 2	2	11
Zahlenspanne rückwärts	6,3 \pm 1,9	3	10
<i>Exekutive Funktionen</i>			
Stroop Interferenz [Sekunden]	81,9 \pm 13,9	58,8	105,7
P-Wörter	13 \pm 5,5	5	27
TMT A [Sekunden]	36,4 \pm 11,5	22	66,8
TMT B [Sekunden]	75,5 \pm 25,1	42,5	139,4
LDST	31,6 \pm 5,3	24	44
AKT [Sekunden]	29,7 \pm 5,5	19,3	40,2
AKT korrekt erkannt [Anzahl]	19,7 \pm 0,6	18	20
<i>Intelligenz</i>			
MWT korrekt erkannt [Anzahl]	33,3 \pm 1,5	30	35
MWT Prozent	93,2 \pm 8,4	71,1	99,2
<i>Befinden</i>			
BDI	4,3 \pm 4,5	0	12

Abk.: VLMT: Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest. WMS: Wechsler Memory Scale. FCSRT: Free and Cued Selective Reminding Test. Stroop: Stroop color-word test. TMT: Trail Making Test. LDST: Letter Digit Substitution Test. AKT: Alters-Konzentrationstest. MWT: Mehrfach Wortschatz Test. BDI: Beck's Depression Inventar, SD: Standardabweichung (engl.: standard deviation)

3.2 Analyse von so-tDCS Effekten

3.2.1 Effekte auf Schlafcharakteristika

In Tabelle 3.2 sind der prozentuale Anteil der Schlafphasen aller Probanden aufgeteilt nach Bedingung dargestellt. Der Anteil der Schlafphasen bemisst sich dabei an der gesamten Schlafzeit (Zeit vom Einschlafen bis zum finalen Aufwachen, engl.: Sleep Period Time, SPT). Aufgrund unvollständiger Schlafdaten musste ein Proband von den Berechnungen ausgeschlossen werden. Die Mittelwertvergleiche der Schlafparameter ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Bedingungen. Die WASO zeigte einen statistischen Trend mit einer vermehrten Wachheit unter Stimulationsbedingung ($t(20) = 1,805$; $p = 0,086$). Im Schlafstadium 2 ergab sich ein statistischer Trend mit einem geringeren prozentualen Anteil der Schlafphase unter Stimulation ($t(20) = -1,764$; $p = 0,093$). Unterschiede in der Schlaffeffizienz und der Schlafqualität waren ebenfalls nicht signifikant.

Tabelle 3.2 Schlafstadien der gesamten Nacht für alle Probanden nach Bedingung

	Bedingung						
	Stim			Sham			p
	Mittelwert \pm SD	Min	Max	Mittelwert \pm SD	Min	Max	
N	21			21			
WASO (%)	11,7 \pm 8,6	1,3	30,4	8,2 \pm 6,3	0,9	22,1	0,086 ^{A†}
NonREM 1 (%)	12,5 \pm 5,6	3,7	23,3	12,8 \pm 5,7	2,9	24,8	0,717 ^A
NonREM 2 (%)	47,8 \pm 7,1	34,4	63,1	50,5 \pm 7,4	32,3	62,8	0,093 ^{A†}
NonREM 3 (%)	6,3 \pm 3,5	0	13,3	6,4 \pm 3,3	0,1	12,2	0,739 ^A
NonREM 4 (%)	1,5 \pm 2,4	0	7,5	1,9 \pm 2,5	0	8,7	0,264
REM (%)	12,6 \pm 5,6	2,3	24,1	13,4 \pm 4,4	5,8	22,1	0,585 ^A
NonREM 3+4 (%)	7,8 \pm 4,9	0	18	8,3 \pm 4,8	0,1	20,6	0,423 ^A
TIB (Minuten)	537,3 \pm 21,3	487	572,5	538 \pm 21,4	469,5	563	0,602
SPT (Minuten)	499,5 \pm 42,1	372	549,5	490,5 \pm 58,8	288	544	0,702
TST (Minuten)	438,8 \pm 62,2	316,5	533,5	449,8 \pm 57,2	270	515	0,322
TCT (Minuten)	447,4 \pm 61,6	327	533,5	457,6 \pm 58	275,5	523,5	0,357
Sleep Cycles	3,9 \pm 1,4	1	6	3,9 \pm 1,2	2	6	1,000 ^A
Sleep Efficiency	81,6 \pm 10,8	57,5	99	83,6 \pm 10,4	49,6	95,1	0,434
Sleep Quality	0,2 \pm 0,1	0,1	0,4	0,2 \pm 0,1	0,1	0,4	0,428 ^A

Parameter wurden mit dem Wilcoxon Rank Test (nicht-parametrisch) errechnet, parametrische T-Tests sind mit ^A markiert. * $p < 0,05$, † $p < 0,1$. Abk.: WASO: Wake after Sleep Onset (Wachphasen nach Schlafbeginn), SP: Schlafphase, REM: Rapid Eye Movement, SWS: Slow Wave Sleep, TIB: Time in Bed, SPT: Sleep Period Time, TST: Total Sleep Time, TCT: Total Cycling Time, SD: Standardabweichung (engl. standard deviation)

3.2.2 Effekte auf Frequenzbänder

Der Einfluss der Stimulation auf die Powerwerte der gedächtnisrelevanten Frequenzbänder (langsame Oszillationen und schnelle Schlafspindeln) in den fünf stimulationsfreien Intervallen wurde mittels 2x5 rmANOVA mit den Faktoren BEDINGUNG (so-tDCS, Sham) und INTERVALLE (5x 1 Minute) geprüft. Als abhängige Variable gingen die Powerwerte der Frequenzbänder in die Analysen ein.

Die Power in *präfrontalen SO* ergaben einen signifikanten Haupteffekt INTERVALL ($F_{(1,20)} = 7,391$; $p = 0,001$). Spätere Intervalle zeigten im Mittel unabhängig von der Stimulation gegenüber früheren Intervallen eine größere Power der SO. Für den Faktor BEDINGUNG ergab sich ein statistischer Trend ($F_{(1,20)} = 3,974$; $p = 0,061$, $p_{\text{kor}} = 0,183$). Unter so-tDCS war die Power in präfrontalen SO gegenüber der Shambedingung höher. Der Interaktionseffekt war nicht signifikant. In Bezug auf die Power in *frontalen SO* ergab die rmANOVA einen signifikanten Haupteffekt für den Faktor BEDINGUNG ($F_{(1,16)} = 5,532$; $p = 0,033$, $p_{\text{kor}} = 0,132$). Dabei steigerte so-tDCS im Mittel die Power in frontalen SO gegenüber einer Nacht ohne Stimulation. Auch der Faktor INTERVALL wies signifikante Unterschiede auf ($F_{(1,16)} = 3,753$; $p = 0,033$). Spätere Intervalle waren im Mittel durch höherer frontale SO Powerwerte charakterisiert im Vergleich zu früheren Intervallen. Der Interaktionseffekt war nicht signifikant ($p = 0,277$).

Auch die Powerwerte in den langsamen und schnellen Schlafspindel-Frequenzbändern wurden jeweils mittels 2x5 rmANOVA für relevante ROIs geprüft. Bei der Analyse *langsamer Schlafspindeln präfrontal* ergab die rmANOVA einen signifikanten Haupteffekt für den Faktor BEDINGUNG ($F_{(1,20)} = 13,196$; $p = 0,002$, $p_{\text{kor}} = 0,0012$). Wie erwartet wurde die Power in präfrontalen langsamen Schlafspindelband nach so-tDCS gesteigert. Auch der Haupteffekt INTERVALL erreichte Signifikanz ($F_{(1,20)} = 8,297$; $p = 0,001$) mit einem Unterschied der Power in präfrontalen langsamen Schlafspindeln unter den jeweiligen Intervallen. Der Interaktionseffekt erreichte keine Signifikanz ($p = 0,151$). Ein ähnliches Ergebnis lieferte die Varianzanalyse für das *frontale langsame Schlafspindelband*. Hier zeigte sich ebenfalls sowohl ein signifikanter Haupteffekt für den Faktor BEDINGUNG ($F_{(1,16)} = 21,119$; $p = 0,001$, $p_{\text{kor}} = 0,007$) als auch für den Haupteffekt INTERVALL ($F_{(1,16)} = 3,276$; $p = 0,049$) mit einer größeren Power in frontalen langsamen Schlafspindelband unter Stimulationsbedingung und Unterschieden der Powerwerte der Intervallen untereinander. Der Interaktionseffekt war nicht signifikant ($p = 0,094$). In Bezug auf die *centroparietalen schnellen Schlafspindeln* zeigte die Varianzanalyse sowohl einen signifikanten Haupteffekt für den Faktor BEDINGUNG ($F_{(1,14)} = 12,787$; $p = 0,003$, $p_{\text{kor}} = 0,015$) als auch einen signifikanten Haupteffekt für den Faktor INTERVALL ($F_{(1,14)} = 3,679$; $p = 0,043$). So-tDCS führte zu einer größeren Power der centroparietalen schnellen Schlafspindelband. Der Interaktionseffekt

war nicht signifikant ($p = 0,879$). Zuletzt prüften wir mithilfe der rmANOVA den Einfluss des so-tDCS auf die Power in *parietalen schnellen Schlafspindelband*. Dabei zeigten sich weder signifikante Haupteffekte noch ein signifikanter Interaktionseffekt ($p > 0,074$). Der Effekt von so-tDCS auf die einzelnen Frequenzbänder ist in Abbildung 8 visualisiert.

Die 30- bzw. 60-minütige Poststimulationsanalyse zeigte Unterschiede zwischen der Stimulationsnacht und einer Nacht mit Scheinstimulation. Nach so-tDCS ergab die Analyse der EEG-Daten einen statistischen Trend bei Auswertung des 30-Minuten Intervalls ($t(20) = -1,965$; $p = 0,064$) mit einer größeren Power in präfrontalen SO. Im 60-minütigen Intervall zeigte sich ebenfalls ein statistischer Trend nach Stimulation mit einer größeren Power in präfrontalen SO verglichen zu einer Nacht unter Shambedingung ($t(20) = 2,028$; $p = 0,056$). Die Auswertung weiterer Daten zwischen den Gruppen ergab keine Signifikanz. Alle Daten bezüglich der Frequenzbänder in 30- und 60-Minuten Intervallen sind in Tabelle 3.9 und 3.10 im Anhang dargestellt.

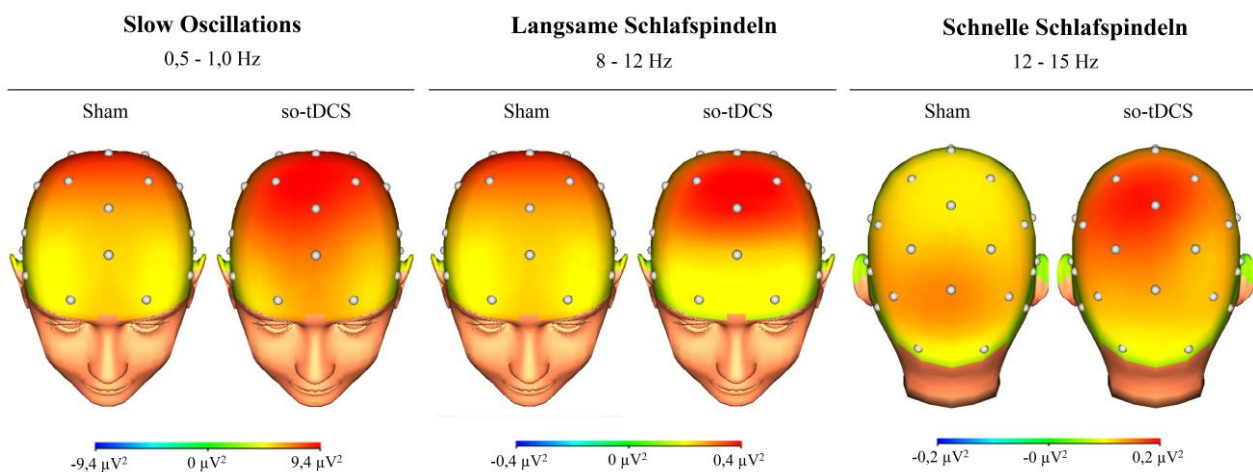


Abbildung 8: Effekt des so-tDCS auf Frequenzbänder:

Mittelwerte der Spektralpower der einminütigen, stimulationsfreien Intervalle (1-5); präfrontal: FP1, AFz, FP2; frontal: FC1, Fz, FC2; zentro-parietal: CP1, Cz, CP2.

3.2.3 Effekte auf die Gedächtnisbildung

Zunächst erfolgte eine Prüfung auf Reihenfolgeeffekte. Geprüft wurde mittels t-Test (Vorschalttest) ob die Reihenfolge der beiden Bedingungen (so-tDCS/Sham) während der Experimentalnächte einen Einfluss hat bzw. ob unabhängig von der Stimulation ein Unterschied in der Lernleistung zwischen den Experimentalnächten besteht. Der Vorschalttest zur Prüfung auf Reihenfolgeeffekte war nicht signifikant ($p = 0,239$). Auch unabhängig von den Bedingungen zeigten die Probanden sowohl in der ersten als auch in der zweiten Experimentalnacht bei Zuordnung des Zweitwortes keinen signifikanten Leistungsunterschied. In Tabelle 3.3 ist die Baselineleistung über beide Nächte hinweg in der Wortpaaraufgabe dargestellt, sowie für die jeweilige Bedingung.

Tabelle 3.3 Prüfung auf Reihenfolgeeffekte der Wortpaaraufgabe

	Mittelwert \pm SD	Min	Max
N	22		
<i>Wortpaaraufgabe</i>			
korrekte Zuordnung 1. Nacht	33,3 \pm 5,6	19	40
korrekte Zuordnung 2. Nacht	34 \pm 5,6	21	40
<i>Bedingung</i>			
Stim	33,1 \pm 6,0	19	40
Sham	34,1 \pm 5,1	22	40

Dargestellt sind Mittelwerte \pm Standardabweichung (SD, engl. standard deviation) der Hits bei sofortigen Abruf; Wortpaaraufgabe: Vergleich der Nächte vor Zuteilung in Stim und Sham; Bedingung: Vergleich der Nächte nach Zuteilung in Stim und Sham

Anschließend wurde mittels rmANOVA geprüft, ob es einen so-tDCS-Effekt in Bezug auf die Erinnerungsleistung in der Wortgedächtnisaufgabe am nächsten Morgen gibt. In Abbildung 3.1 sind die Ergebnisse der Wortpaaraufgabe bezüglich Hits, keine Reaktion, Intrusionen und Inferenzen aller Probanden veranschaulicht. In Bezug auf die *Hits* zeigte die rmANOVA einen signifikanten Haupteffekt für den Faktor ZEIT ($F_{(1,21)} = 24,109$; $p < 0,001$). Es zeigte sich, dass von den Probanden unabhängig von der BEDINGUNG nach dem Schlaf im Mittel weniger Wörter erinnert wurden als vor dem Schlaf. Der Haupteffekt BEDINGUNG und der Interaktionseffekt waren nicht signifikant ($p > 0,209$). Der Interaktionseffekt wurde Holm-Bonferroni korrigiert.

In Bezug auf *keine Reaktion* ergab die rmANOVA keine signifikanten Effekte (Haupt- und Interaktionseffekte: alle $p > 0,59$). Gleiches gilt für die Analyse der *Intrusionen* (Haupt- und Interaktionseffekte: alle $p > 0,12$). Bei den *Inferenzen* zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt für den Faktor ZEIT ($F_{(1,21)} = 10,538$; $p = 0,004$). Die Anzahl der *Inferenzen* war unabhängig von der Stimulation im Mittel morgens höher als abends. Der Haupteffekt für den Faktor BEDINGUNG und der Interaktionseffekt waren nicht signifikant ($p > 0,551$).

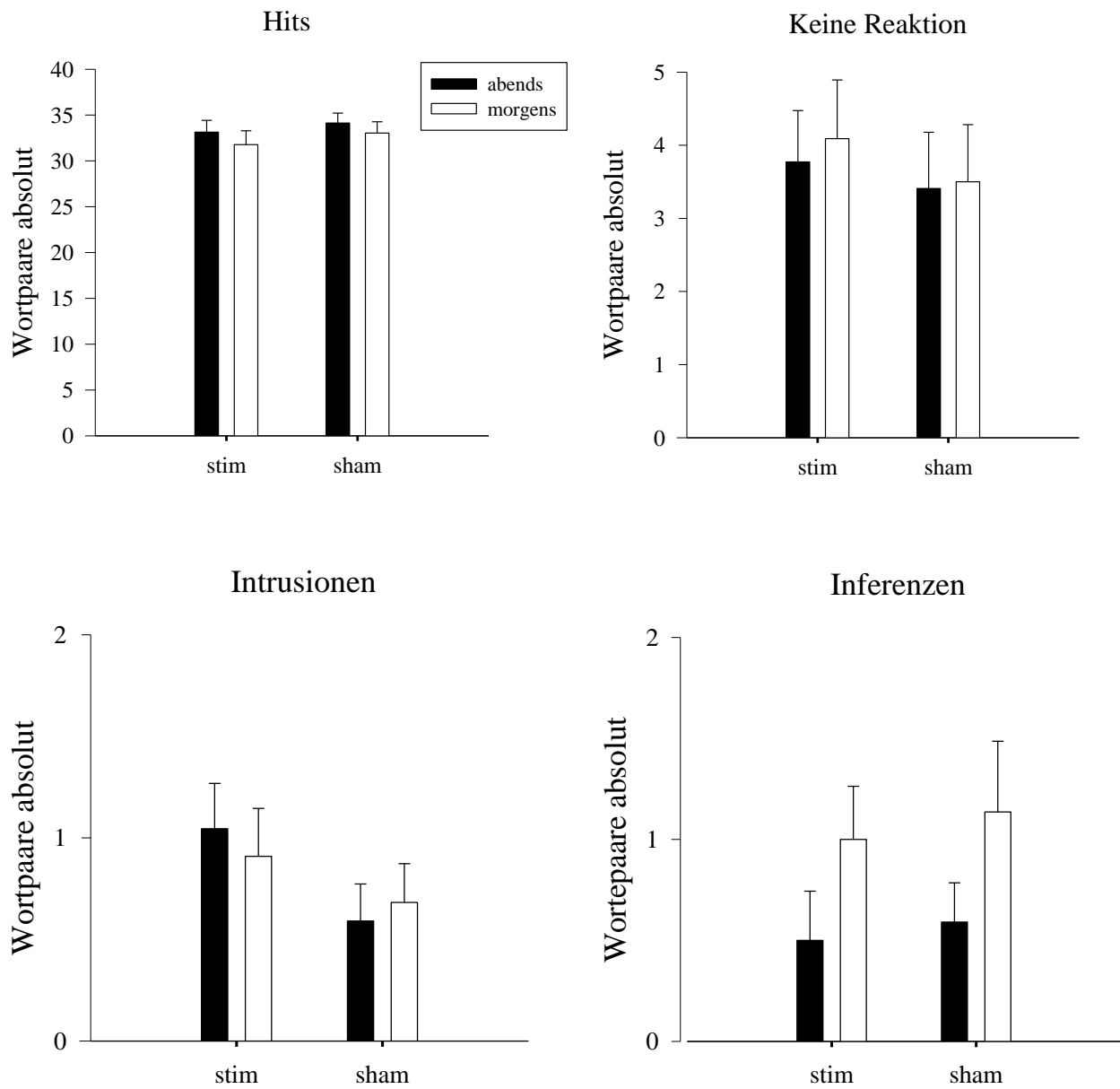


Abbildung 9: Wortpaare für Hits, keine Reaktion, Intrusionen und Inferenzen
 Dargestellt sind Mittelwerte \pm Standardfehler des Mittelwerts
 Zu beachten: Skaleneinteilung unterscheidet sich voneinander!

3.2.4 Korrelationen der Wortpaarleistung

Zur Bestimmung des Zusammenhangs von subjektiver Schlafqualität und der Leistung in der Wortpaaraufgabe wurden Korrelationen berechnet. Unter dem Begriff „Diff-Bedingung“ versteht sich die Differenz der Wortpaarleistung von Stimulationsnacht und Scheinstimulationsnacht (Differenz Stim – Sham). Hierbei war der ESS negativ mit der Diff-Bedingung korreliert ($r = -0,457$, $p = 0,033$). Dabei ging eine gute Gedächtnisleistung mit einer ausgeprägten Tagesschläfrigkeit einher. Bei allen weiteren Schlafragebögen zeigten sich keine Zusammenhänge mit den Diff-Bedingungen in den Experimentalnächten (alle $p > 0,293$). Auch weitere Korrelationsanalysen bezüglich der Zusammenhänge zwischen Baselinevariablen (Bildung, VLMT, WMS 1 und 2, FCSRT, Rey Figure, Zahlenspanne vorwärts und rückwärts, STROOP, TMT, P-Wörter, LDST, AKT, MWT, VAS, TSS) und der Bedingung erreichten keine Signifikanz (alle $p > 0,069$).

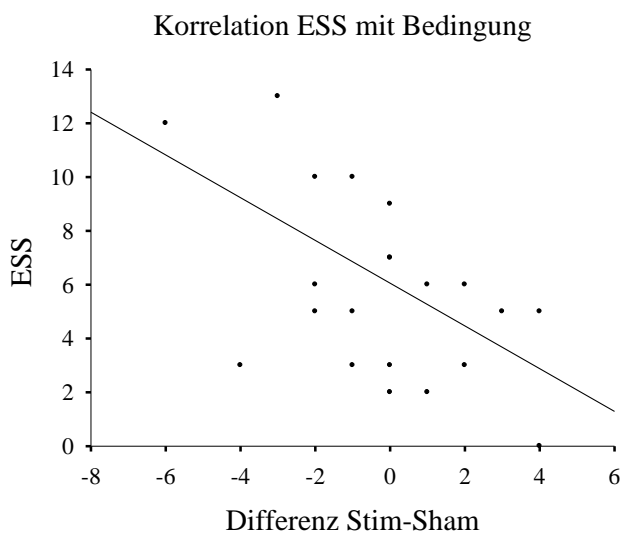


Abbildung 10: Korrelationen: Schlafragebogen (ESS) und Differenz zwischen den Bedingungen bei allen Probanden

3.4 Kontrollvariablen VAS, PANAS, TSS

Jeweils am Abend und am Morgen wurde mithilfe verschiedener Fragebögen das aktuelle Befinden der Probanden erfragt. Hierzu erfolgte eine rmANOVA mit den Faktoren BEDINGUNG (so-tDCS / Sham) und ZEIT (morgens / abends). In Bezug auf den VAS *müde* ergab die Varianzanalyse weder signifikante Haupt- noch Interaktionseffekte ($p > 0,095$). Anders war dies beim VAS *angespannt*. Hier ergab die rmANOVA einen signifikanten Interaktionseffekt ($F_{(22,1)} = 5,742$; $p = 0,026$). Unter Stimulation beurteilten sich die Probanden am nächsten Morgen im Vergleich zum Vorabend im Mittel weniger angespannt als unter der Shambedingung. Die Haupteffekte mit den Faktoren ZEIT und BEDINGUNG erreichten keine Signifikanz ($p > 0,207$).

Bei Prüfung des TSS auf *körperliche Symptome* gab es einen signifikanten Interaktionseffekt ($F_{(11,1)} = 5,714$; $p = 0,038$). Hier wurden unter Stimulation am nächsten Morgen im Vergleich zum Vorabend mehr physische Müdigkeitssymptome berichtet. Darüber hinaus zeigten sich keine signifikanten Haupteffekte ($p > 0,267$). Bei den *mental*en Symptomen des TSS ergaben sich weder signifikante Haupteffekte noch ein Interaktionseffekt ($p > 0,111$).

Für das *positive Empfinden*, gemessen mithilfe des PANAS, ergab die rmANOVA einen signifikanten Haupteffekt für den Faktor BEDINGUNG ($F_{(22,1)} = 4,822$; $p = 0,039$). Unter so-tDCS im Vergleich zur Scheinstimulation berichteten die Probanden im Mittel höhere Werte im positiven Befinden. Der Haupteffekt ZEIT und der Interaktionseffekt waren nicht signifikant ($p > 0,481$). Bei der Prüfung des PANAS auf *negatives Empfinden* zeigte die rmANOVA weder signifikante Haupteffekte noch einen Interaktionseffekt ($p > 0,273$). Weitere Details hinsichtlich der Kontrollvariablen unter den beiden Bedingungen sind Tabelle 3.4 zu entnehmen.

3 ERGEBNISSE

Tabelle 3.4 Varianzanalyse der Kontrollvariablen nach Bedingung und Zeit

	Bedingung					
	Stim			Sham		
	Mittelwert \pm SD	Min	Max	Mittelwert \pm SD	Min	Max
<i>Abends</i>						
VAS müde	6,9 \pm 1,9	2,9	9,9	6,1 \pm 2,0	1,8	9,8
VAS angespannt	7,3 \pm 1,7	2,8	9,9	6,6 \pm 1,9	2,8	10
TSS physisch	0,3 \pm 0,6	0	2	0,4 \pm 0,8	0	3
TSS mental	0,3 \pm 0,6	0	2	0,4 \pm 0,6	0	2
PANAS pos	3 \pm 0,7	1,9	4,4	3 \pm 0,6	1,8	4,4
PANAS neg	1 \pm 0,1	1	1,3	1 \pm 0,1	1	1,2
<i>Morgens</i>						
VAS müde	6,8 \pm 2,5	0,8	9,6	6,9 \pm 2,9	0,9	9,9
VAS angespannt	7,3 \pm 2,0	1,3	9,6	7,6 \pm 1,8	4,4	9,8
TSS physisch	0,8 \pm 1,4	0	5	0,3 \pm 0,9	0	3
TSS mental	0,7 \pm 1,4	0	6	0,8 \pm 1,8	0	6
PANAS pos	2,7 \pm 1	0	4	2,8 \pm 0,8	1	4,4
PANAS neg	1 \pm 0,3	0	1,7	1,1 \pm 0,3	1	2,6

Parameter wurden mithilfe der rmANOVA errechnet, Interaktionseffekt: * $p < 0.05$, † $p < 0.1$ Abk.: VAS: Visual Analog Scale, TSS: Tiredness Symptom Scale, PANAS: Positive and Negative Affective Scale; SD: Standardabweichung (engl. standard deviation)

3.5 Posthoc Analysen: Exploration von Faktoren auf die Ansprechbarkeit auf so-tDCS

3.5.1 Aufgabencharakteristika

Im Anschluss wurden post-hoc Analysen durchgeführt um, zunächst die Einflüsse von Aufgabencharakteristika auf die Ansprechbarkeit und eine eventuelle Modulation von so-tDCS zu prüfen. Dabei wurden die aus je 40 Wortpaaren bestehenden Listen für die erste und zweite Experimentalnacht auf Unterschiede in der Schwierigkeit der zu lernenden Wörter untersucht. Für jedes einzelne Wort wurde die Lernleistung überprüft und die Wörter anhand eines Mediansplits in leichte und schwierige Wörter unterteilt. Die Varianzanalyse (BEDINGUNG x ZEIT x SCHWIERIGKEIT) ergab einen signifikanten Haupteffekt für die ZEIT ($p < 0,001$) und die SCHWIERIGKEIT ($p < 0,001$). Bezüglich ZEIT zeigte sich, dass Probanden unabhängig von der BEDINGUNG und der SCHWIERIGKEIT nach dem Schlaf weniger Wörter erinnerten als vor dem Schlaf. Bezüglich der SCHWIERIGKEIT zeigte sich, dass Probanden unabhängig von der BEDINGUNG und der ZEIT leichte Wörter besser erinnerten als schwierige. Alle anderen Effekte waren nicht signifikant ($p > 0,203$). Im direkten Vergleich zwischen beiden Listen ergab sich ein signifikanter Unterschied bei den leichten ($p < 0,001$) und schwierigen Wörtern ($p < 0,001$). Die Liste 1 enthielt mehr leichte Wörter als Liste 2. Die Verteilung der Liste 1 und Liste 2 unter beiden Bedingungen ist ausgeglichen (Fisher's $Z > 0,05$). Demnach erschien die leichtere Liste 1 unter Stimulationsbedingungen genauso oft wie die schwierigeren Liste 2.

3.5.2 Einteilung in Responder und Nonresponder

Die Probandengruppe wurde des Weiteren post-hoc in Responder und Nonresponder unterteilt. Als Responder wurden Probanden klassifiziert, bei denen durch die Stimulation die Power in präfrontalen SO zunahm, als Nonresponder die im Vergleich zur Shamnacht weniger Power der SO oder keine Veränderungen aufwiesen. Errechnet wurde der Mittelwert über fünf Intervalle, wobei dieser als Cut off in der jeweiligen Bedingung für Responder bzw. Nonresponder diente.

Von den 22 Probanden konnten die Daten von 21 Probanden in die Analyse eingehen, ein Proband musste aufgrund fehlender Werte aus der Analyse ausgeschlossen werden. Bezogen auf die Power in präfrontalen SO waren von den 21 Probanden 16 Responder und 5 Nonresponder. Bezüglich des Alters, des Geschlechts und des Bildungsabschlusses unterschieden sich beide Gruppen nicht signifikant voneinander ($p > 0,109$). Details zur Demographie und Neuropsychologie bzw. zum Hippocampusvolumen der Responder und Nonresponder werden folgend unter „Interindividuelle Unterschiede“ besprochen und sind in Tabelle 3.6 und 3.7 dargestellt.

3.5.2.1 Effekte auf die deklarative Gedächtnisaufgabe

Geprüft wurde, ob die Stimulation unterschiedliche Auswirkung auf die Leistung in der Wortpaaraufgabe bei Respondern oder Nonrespondern hatte. Dabei wurde jeweils für eine Nacht mit so-tDCS und eine Nacht ohne Stimulation die Differenz der Wortpaarleistung zwischen verzögertem Abruf am nächsten Morgen und vom sofortigen Abruf am Vortag errechnet (morgens – abends) und mithilfe des t-Test die Gedächtnisleistung zwischen Respondern und Nonrespondern in den jeweiligen Bedingungen überprüft. In Tabelle 3.5 sind die Ergebnisse des Vergleichs zwischen Responder und Nonresponder in der Wortpaaraufgabe dargestellt. Die Ergebnisse zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen Respondern und Nonrespondern.

Tabelle 3.5 Differenz der erinnerten Wortpaare nach Bedingung für Responder und Nonresponder

	Bedingung						
	Responder			Nonresponder			p
	Mittelwert \pm SD	Min	Max	Mittelwert \pm SD	Min	Max	
N	16			5			
<i>Stim</i>							
Diff_Hits	$-1,4 \pm 1,8$	-5	1	$-1 \pm 2,2$	-4	2	0,744
Diff_Keine Reaktion	$0,3 \pm 1,5$	-2	4	$-0,8 \pm 1,9$	-3	2	0,135
Diff_Intrusion	$-0,3 \pm 0,9$	-2	1	$0,2 \pm 0,4$	0	1	0,359
Diff_Inferenz	$0,4 \pm 0,8$	-1	2	$0,8 \pm 1,3$	-1	2	0,216
<i>Sham</i>							
Diff_Hits	$-1,3 \pm 1,5$	-4	1	$-0,6 \pm 1,9$	-3	2	0,811
Diff_Keine Reaktion	$-0,1 \pm 1,6$	-2	4	$0,6 \pm 1,3$	0	3	0,206
Diff_Intrusion	$0,1 \pm 0,9$	-2	2	$0 \pm 1,2$	-1	2	0,749
Diff_Inferenz	$0,7 \pm 1$	0	4	$0,2 \pm 0,4$	0	1	0,426

Parameter wurden mit dem T-Test (parametrisch) errechnet * $p < 0,05$, † $p < 0,1$
 Standardabweichung (engl. standard deviation)

Abk.: Diff: Differenz; SD:

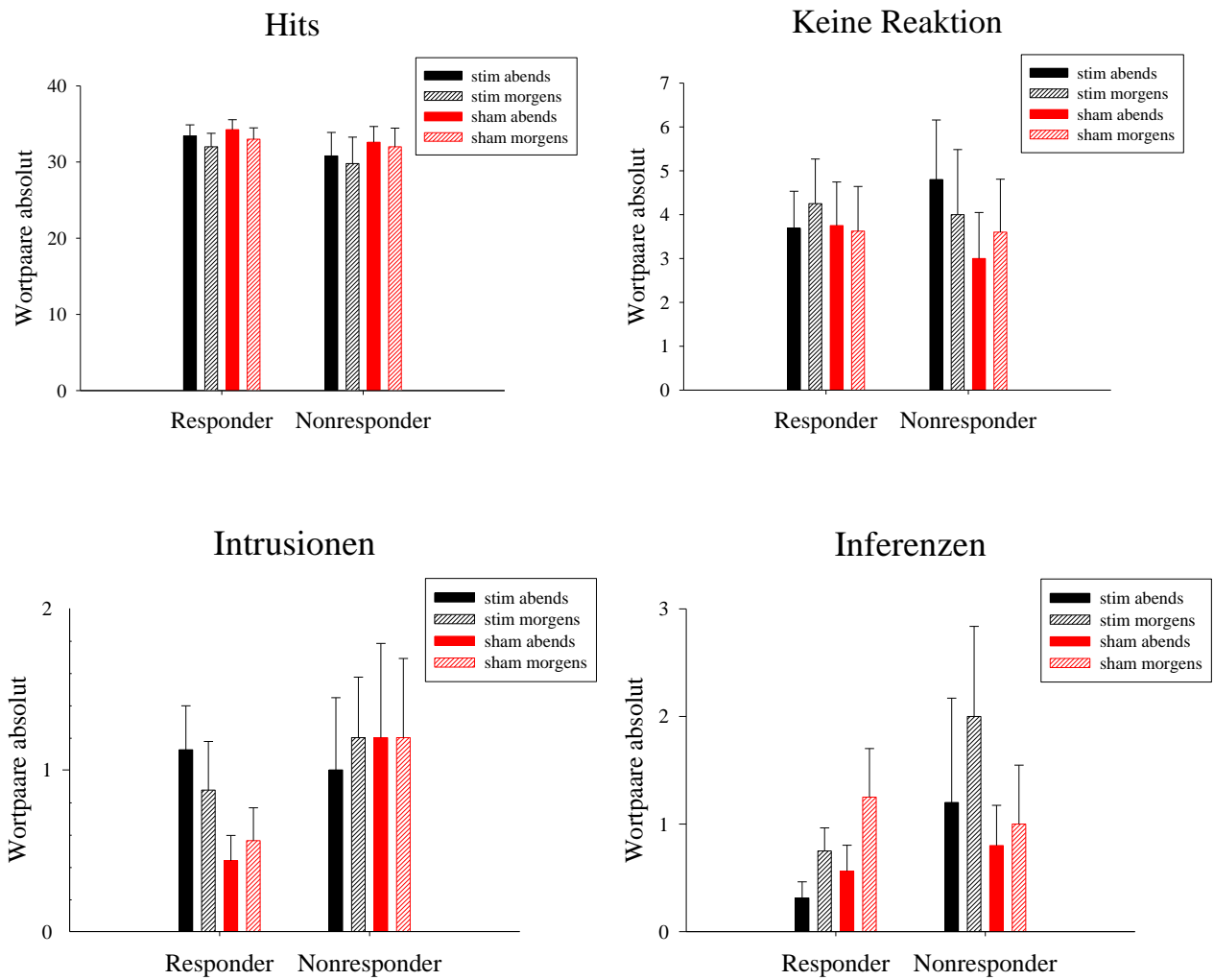


Abbildung 11: Wortpaare Hits, Keine Reaktion, Intrusionen und Inferenzen unter Stim/Sham morgens und abends.
Dargestellt sind Mittelwerte \pm Standardfehler
Zu beachten: Skaleneinteilung unterscheidet voneinander!

3.5.3 Exploration interindividueller Unterschiede

3.5.3.1 Kognitive und anatomische Baselinemessung

In den Gedächtnisfunktionen (VLMT, WMS 1 und 2, Rey Figure, FCSRT verzögert, Zahlenspanne vorwärts und rückwärts, MMSE) zeigten sich im Vergleich zwischen Respondern und Nonrespondern keine signifikanten Unterschiede. Die Tests zu den Exekutiven Funktionen, Intelligenz und Befinden wiesen keine statistisch signifikanten Unterschiede auf ($p > 0,179$). Weitere Details zur Demographie und Neuropsychologie der Responder und Nonresponder sind Tabelle 3.6 dargestellt. Der Mann-Whitney U Test ergab für die Verteilung des Hippocampusvolumens keinen signifikanten Unterschied zwischen Respondern und Nonrespondern auch nicht bei der Betrachtung des adjustierten Hippocampusvolumen ($p > 0,100$) oder weiterer Parameter wie CSV, TIVvol oder Wmvol ($p > 0,296$). Weitere Details zum Hippocampusvolumen der Responder und Nonresponder sind in Tabelle 3.7 dargestellt.

3 ERGEBNISSE

Tabelle 3.6 Demographie und Neuropsychologie Responder / Nonresponder

	Responder Mittelwert \pm SD	Min	Max	Nonresponder Mittelwert \pm SD	Min	Max	p
N	16			5			
<i>Demographie</i>							
Alter [Jahre]	64,4 \pm 5,1	57	71	68,4 \pm 3,7	62	71	0,109
Geschlecht	8 weiblich, 8 männlich			3 weiblich, 2 männlich			
Bildung [Jahre]	16,8 \pm 2,5	13	24	16 \pm 4,2	12	23	0,240
<i>Allgemeines Gedächtnis</i>							
VLMT [Summe]	59,3 \pm 7,0	41	69	61 \pm 7,0	54	71	1,000
VLMT Verlust verzögert [Summe]	1,3 \pm 1,8	0	6	1,0 \pm 1,4	0	3	0,780
VLMT Wiedererkennen korrigiert	12,4 \pm 4,1	1	15	12,4 \pm 3,1	7	15	0,603
WMS 1 sofort	14,2 \pm 4,2	4	20	15,2 \pm 1,9	13	18	0,070 ^{A†}
WMS 1 verzögert	11,1 \pm 5,4	0	19	13 \pm 1,9	10	15	0,603
WMS 2 sofort	12,3 \pm 4	7	21	14 \pm 3,5	9	17	0,666 ^A
WMS 2 verzögert	9,6 \pm 5,3	0	20	11,2 \pm 2,9	8	15	0,232 ^A
Rey Figure verzögert	22,6 \pm 5,8	8,5	32	19,9 \pm 2,6	17	22,5	0,226 ^A
FCSRT verzögert	14,2 \pm 1,8	11	16	13,4 \pm 1,5	11	15	0,398
Zahlenspanne vorwärts	7,4 \pm 2,3	2	11	7 \pm 1	6	8	0,218 ^A
Zahlenspanne rückwärts	6,5 \pm 2	4	10	5,8 \pm 1,9	3	8	0,730 ^A
MMSE	29,1 \pm 0,7	28	30	28,8 \pm 0,8	28	30	0,686 ^A
<i>Exekutive Funktionen</i>							
Stroop [Sekunden]	81,1 \pm 13,2	61,8	105,7	81,8 \pm 17,6	58,8	102	0,450 ^A
P-Wörter	12,9 \pm 6,2	5	27	12,8 \pm 3	10	18	0,905
TMT B [Sekunden]	74,9 \pm 25,7	42,5	139,4	83,1 \pm 23,6	60	118,7	0,662 ^A
LDST	32,4 \pm 5,8	24	44	28,4 \pm 1,5	27	31	0,179
AKT [Sekunden]	29,9 \pm 4,7	23,2	40,2	31,3 \pm 6,6	20,4	36,6	0,349
<i>Intelligenz</i>							
MWT korrekte Wörter	33,3 \pm 1	31	35	32,8 \pm 2,6	30	35	0,510 ^A
MWT IQ	125,9 \pm 6,1	112	136	123,2 \pm 15	107	136	0,558 ^A
<i>Befinden</i>							
BDI	4,4 \pm 4,7	0	12	5,5 \pm 4,9	2	9	0,781

Parameter wurden mit Mann Whitney U Test (non-parametrisch) auf signifikante Unterschiede geprüft, parametrische T-Tests sind mit ^A markiert. * p < 0,05, † p < 0,1 Abk.: VLMT: Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest. WMS: Wechsler Memory Scale. FCSRT: Free and Cued Selective Reminding Test. Stroop: Stroop color-word test. TMT: Trail Making Test. LDST: Letter Digit Substitution Test. AKT: Alters-Konzentrationstest. MWT: Mehrfach Wortschatz Test. MMSE: Mini Mental State Examination, BDI: Beck's Depression Inventory; SD: Standardabweichung (engl. standard deviation)

3 ERGEBNISSE

Tabelle 3.7 Hippocampusvolumen Responder / Nonresponder

	Responder			Nonresponder			p
	Mittelwert ± SD	Min	Max	Mittelwert ± SD	Min	Max	
N	16			5			
gesamt adj	7959,4 ± 676,1	6995,8	9223,8	7582,4 ± 1121,7	6053,4	8777,5	0,100 ^A
anterior links adj	2237,4 ± 205,8	1937,5	2630,7	2335,6 ± 204,7	2067,7	2636,9	0,701 ^A
posterior links adj	1602,8 ± 164,3	1380,2	1990,9	1593,8 ± 189,3	1324,1	1797,6	0,725 ^A
anterior rechts adj	2399,1 ± 238,9	2116,0	2992,2	2154,6 ± 451,5	1436,6	2511,5	0,603
posterior rechts adj	1716,4 ± 184,1	1467,9	2067,4	1498,4 ± 424,4	798,6	1838,1	0,275
CSV	378173,5 ± 43934,6	298314,6	459103,5	403856,6 ± 52504,5	340622,3	470102,0	0,501 ^A
Gmvol	552765,0 45704,8	463999,3	607715,9	571859,0± 74494,8	471045,5	674418,7	0,296 ^A
TIVvol	1520576,9± 128215,0	1260268	1696200,0	1560535,1± 233401,2	1240473,6	1891549,2	0,297 ^A
Wmvol	589638,3± 65218,8	468922,2	725400,2	584819,5± 112562,3	428805,8	747028,5	0,567 ^A

Parameter wurden mit Mann Whitney U Test (non-parametrisch) auf signifikante Unterschiede geprüft, parametrische T-Tests sind mit ^A markiert. * p < 0.05, † p < 0.1

3.5.3.2 Schlafcharakteristika

Responder und Nonresponder unterschieden sich hinsichtlich des Schlafs. Unter so-tDCS verbrachten Nonresponder signifikant weniger Zeit in Schlafphase 1 als Responder ($W = 17.000$; $p = 0,016$) und zeigten einen Trend zu mehr Wachphasen ($W = 60.000$; $p = 0,099$). Signifikante Unterschiede gab es in der Stimulationsnacht bei der im Bett verbrachten Zeit (TIB) ($t(18) = 2,144$; $p = 0,046$), der effektiven Schlafzeit (TST) ($t(18) = 2,474$; $p = 0,024$) und der Gesamtzykluszeit (TCT) ($t(18) = 2,543$; $p = 0,020$). In der Stimulationsnacht verbrachten Responder mehr Zeit im Bett als Nonresponder, erreichten mehr effektive Schlafzeit und hatten mehr Gesamtzykluszeit. Statistische Trends ergab die Datenanalyse darüber hinaus für die Schlaffeffizienz (engl.: Sleep Efficiency) ($W = 24.000$; $p = 0,099$) und die Schlafqualität (engl.: Sleep Quality) ($W = 62.000$; $p = 0,064$). Responder hatten Nonrespondern gegenüber eine bessere Schlaffeffizienz wohingegen Nonresponder eine bessere Schlafqualität erreichten. Unter Shambedingung ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Respondern und Nonrespondern. Die Responder verbrachten lediglich mehr Zeit in Schlafphase 1 ($t(18) = 1,906$; $p = 0,73$) und hatten weniger REM Schlaf ($t(18) = -1,937$; $p = 0,069$), welches aber kein statistisch signifikantes Niveau erreichte. Weitere Details hinsichtlich der Schlafstadien bei den Respondern und Nonrespondern sind in Tabelle 3.8 dargestellt.

Die Analyse des 30- bzw. 60-minütigen Intervalls nach Ende der Stimulation zeigte ebenfalls Unterschiede zwischen Respondern und Nonrespondern. Nach so-tDCS ergab die Analyse der EEG-Daten einen statistischen Trend bei Auswertung des 30-Minuten Intervalls ($z = 1,812$; $p = 0,079$) mit einer größeren Power in frontalen SO bei Nonrespondern. Im 60-minütigen Intervall zeigten sich signifikante Gruppenunterschiede nach Stimulation. Nonresponder hatten gegenüber Respondern eine größere Power in präfrontalen ($z = 2,642$; $p = 0,006$) und frontalen SO ($z = 2,378$; $p = 0,015$). Unter Shambedingung zeigt sich bei der Poststimulationsauswertung ein statistischer Trend zwischen Respondern und Nonrespondern ($z = 1,789$; $p = 0,081$). Responder zeigten frontal eine geringere Power in langsamen Schlafspindeln als Nonresponder. Die Auswertung weiterer Daten zwischen den Gruppen ergab keine Signifikanz. Alle Daten bezüglich der Frequenzbänder in 30- und 60-Minuten Intervallen sind in Tabelle 3.11 und 3.12 im Anhang dargestellt.

Bei den Schlaffragebögen (habituelles Schlafverhalten) PSQI, ESS, EFAS und dem D-MEQ bestanden keine signifikanten Gruppenunterschiede ($p > 0,266$). Alle Details zu den Schlaffragebögen der beiden Kategorien sind im Anhang in Tabelle 3.13 dargestellt.

3 ERGEBNISSE

Tabelle 3.8 Schlafstadien Responder / Nonresponder nach Bedingung

	Responder Mittelwert \pm SD	Min	Max	Nonresponder Mittelwert \pm SD	Min	Max	p
N	16			5			
<i>Bedingung Stim</i>							
WASO (%)	9,2 \pm 7,4	1,3	24,3	17,1 \pm 5,4	9,3	21,4	0,099†
NonREM 1 (%)	14,3 \pm 4,8	7,4	23,3	7,2 \pm 3,6	4,4	12,4	0,016 *
NonREM 2 (%)	49,1 \pm 7,3	34,4	63,1	42,9 \pm 5,4	36,1	48,7	0,130 ^A
NonREM 3 (%)	6,2 \pm 3,6	0,0	13,3	6,3 \pm 3,8	2,7	11,3	0,952 ^A
NonREM 4 (%)	1 \pm 1,7	0,0	6,1	3,6 \pm 4,1	0,0	7,5	0,820
REM (%)	12,9 \pm 4,8	3,9	22,4	14,2 \pm 7,3	8,5	24,1	0,892
Summe SWS (%)	7,2 \pm 4,3	0,0	14,5	9,9 \pm 7,5	2,7	18,0	0,538 ^A
TIB (Minuten)	541,4 \pm 17,6	504,5	572,5	517,6 \pm 28,8	487	555,5	0,046 ^A *
SPT (Minuten)	507,4 \pm 40,5	372	549,5	476,3 \pm 46,2	436	540,5	0,178
TST (Minuten)	458,9 \pm 52,4	365	533,5	388,9 \pm 40,3	339,5	432	0,024 ^A *
TCT (Minuten)	467,6 \pm 51,5	372	533,5	396,8 \pm 40,4	347	432,5	0,020 ^A *
Sleep Cycles	4,2 \pm 1,3	2,0	6,0	3,5 \pm 0,6	3	4	0,335
Sleep Efficiency	84,7 \pm 9,2	70,4	99	75,2 \pm 7,8	65,2	83,9	0,099†
Sleep Quality	0,2 \pm 0,1	0,1	0,4	0,3 \pm 0	0,2	0,3	0,064†
<i>Bedingung Sham</i>							
WASO (%)	7,8 \pm 5,8	1,9	20,8	10,6 \pm 9	0,9	22,1	0,617
NonREM 1 (%)	14,1 \pm 5,4	7,0	24,8	8,3 \pm 5,3	2,9	15,5	0,073 ^A †
NonREM 2 (%)	51,3 \pm 6,4	40,8	62,8	47,2 \pm 11,9	32,3	61,5	0,341 ^A
NonREM 3 (%)	6,2 \pm 3,5	0,1	12,2	7,6 \pm 3,1	4,8	11,9	0,617
NonREM 4 (%)	1,4 \pm 2	0,0	5,4	3,7 \pm 4	0,0	8,7	0,385
REM (%)	12,2 \pm 4,2	5,8	22,1	16,5 \pm 2,5	13,8	19,3	0,069 ^A †
Summe SWS (%)	7,6 \pm 4,3	0,1	13,0	11,2 \pm 7,0	5,7	20,6	0,195 ^A
TIB (Minuten)	540,8 \pm 14,6	514	563	524,5 \pm 40,7	469,5	559,5	0,617
SPT (Minuten)	492,6 \pm 65,3	288	541,5	484,9 \pm 40,8	454	544	0,494
TST (Minuten)	453,8 \pm 62	270	515	432,1 \pm 45,9	371,5	475	0,290
TCT (Minuten)	461,8 \pm 63,1	275,5	523,5	440,8 \pm 45,5	377	481,5	0,290
Sleep Cycles	3,9 \pm 1,3	2	6	4 \pm 1,2	3	5	0,892
Sleep Efficiency	83,9 \pm 11,4	49,6	95,1	82,5 \pm 8	71,6	90,1	0,437
Sleep Quality	0,2 \pm 0,1	0,1	0,4	0,3 \pm 0,1	0,2	0,4	0,122

Parameter wurden mit dem Wilcoxon Rank Test (nicht-parametrisch) errechnet, parametrische T-Tests sind mit A markiert. * $p < 0,05$, □ $p < 0,1$ Abk.: WASO: Wake after Sleep Onset (Wachphasen nach Schlafbeginn), SP: Schlafphase, REM: Rapid Eye Movement, SWS: Slow Wave Sleep, TIB: Time in Bed, SPT: Sleep Period Time, TST: Total Sleep Time, TCT: Total Cycling Time, SD: Standardabweichung (engl. standard deviation)

4 Diskussion

4.1 Zentrale Ergebnisse bezogen auf die Hypothese

Aufgrund der Bedeutung der Slow Oscillations bei der theoretischen Annahme zur Konsolidierung war die Grundlage der vorliegenden, interventionellen Studie die Überprüfung, ob eine nächtlich verabreichte transkranielle, oszillative Hirnstimulation mit einer Frequenz von 0,75 Hz während des frühen SWS gedächtnisrelevante Schlafparameter und kognitive Leistungen moduliert. Dabei lag der Fokus auf posthoc Analysen, um in der gegenwärtigen Literatur diskutierte Aspekte wie Aufgabencharakteristika und interindividuelle Unterschiede hinsichtlich der Ansprechbarkeit von tDCS zu explorieren. Für diese Analysen wurde das Ansprechen der SO auf die Stimulation zur Einteilung der Probanden in Responder und Nonresponder herangezogen, wobei sich Unterschiede hinsichtlich der Schlafstadien, Schlafparametern sowie der Gesamtzykluszeit und der Frequenzbänder im 60-minütigem Poststimulationsintervall zwischen beiden Gruppen ergaben. Des Weiteren zeigte sich ein genereller positiver Effekt der so-tDCS auf die Power der präfrontalen und frontalen SO sowie der langsamen und schnellen Schlafspindeln in der gesamten Stichprobe. Entgegen der vorherigen Annahme verbesserte sich die Gedächtnisleistung nicht nach der Stimulation hinsichtlich des Erinnerns der Wortpaare.

4.2 Einfluss der Stimulation auf Schlafcharakteristika und Konsolidierung

4.2.1 Schlafcharakteristika

Die elektrophysiologische Modifikation durch so-tDCS im Sinne einer verstärkten Power in frontalen SO und einer gesteigerten Aktivität im Frequenzband der frontalen langsamen Schlafspindelaktivität ist konsistent mit vorherigen Befunden zu nächtlicher Stimulation bei jungen Probanden [20], [94] sowie im nachmittäglichen Kurzschlaf bei älteren Probanden [91], aber konträr zu Sahlem et al. [96] bei jungen und Eggert et al. [69] bei älteren Probanden. Dies könnte an den technischen Unterschieden in den jeweiligen Stimulationsprotokollen liegen. Sahlem et al. verwendeten keine sinusoidalen, sondern quadratisch geformte Oszillationen während der Stimulation. Eggert et al. wiederum kontrollierten die einminütigen, stimulationsfreien Intervalle hinsichtlich der Schlafphasen nicht, sondern starteten den folgenden Stimulationsblock exakt eine Minute nach Beendigung des letzten Stimulationsblocks. Die fehlende Überprüfung auf die Schlaftiefe könnte hier aufgrund der zunehmenden Schlaffragmentierung bei Älteren ein möglicher Faktor für das Fehlen des Effekts sein.

In Übereinstimmung mit früheren Studien lassen sich so-tDCS induzierte Veränderungen auf Mikroebene (SO, langsame und schnelle Schlafspindeln) jedoch kaum auf Makroebene

(Schlafstadien) zeigen. Ein Grund dafür könnte sein, dass die Makroebene nicht sensitiv genug ist, um Unterschiede der Stimulation abzubilden. Dieses Ergebnis ist kongruent mit Westerberg et al. und Eggert et al., die keine Unterschiede in den einzelnen Schlafphasen nachweisen konnten, wohl aber von Effekten in der Power der SO berichten [21][69]. Abschließend lässt sich festhalten, dass so-tDCS, verabreicht im frühen nächtlichen Schlaf auch bei älteren gesunden Probanden auf neurophysiologischer Ebene in den gedächtnisrelevanten Schlafparametern zu positiven Effekten führte.

4.2.2 Konsolidierung

Trotz der positiven neurophysiologischen Effekte in den gedächtnisrelevanten Schlafparametern, konnte auf der Verhaltensebene kein Gedächtnisvorteil durch die nächtliche Stimulation in der Wortpaaraufgabe nachgewiesen werden. Dies steht im Gegensatz zu der vielzitierten Studie von Marshall et al. [20]. Gründe für die Abweichungen könnten unter anderem mit dem Alter der untersuchten Population (junge vs. ältere Probanden) zusammenhängen, an Abweichungen im Stimulationsprotokoll oder dem verwendeten Lernmaterial liegen und werden nachfolgend diskutiert.

Hinsichtlich der Gedächtniskonsolidierung während des Schlafs zeigt sich im Allgemeinen eine altersbedingte Veränderung dahingehend, dass ältere Menschen eine geringere Gedächtnisleistung aufweisen als jüngere Probanden [97]–[99]. Dies wird vor allem vor dem Hintergrund veränderter Schlafgewohnheiten und Änderungen in der oszillatorischen Aktivität diskutiert. Ohayon und Kollegen berichten beispielsweise von einer Reduktion von SWS und REM mit steigendem Alter, wobei Wachphasen und NonREM 1 anteilig einen größeren Teil ausmachen [100]. Zusätzlich verfügt der Schlaf des älteren Menschen verglichen mit jungen Probanden vermehrt über Wachphasen, was zu einer höheren Schlaffragmentierung führt [101]. Dies veranlasste uns, das Stimulationsprotokoll abweichend von Marshall et al. [20] und Eggert et al. [69] anzupassen und eine Überprüfung der Schlafphase in den einminütigen, stimulationsfreien Intervallen einzufügen, um sicherzugehen, dass die Stimulation in den Schlafphasen stattfand, in dem üblicherweise auch langsame Oszillationen zu finden sind (NonREM 2 und SWS). Die Überprüfung gründet vor allem darauf, dass ein verstärkender Effekt oszillatorischer Stimulation im Frequenzbereich des SWA nur dann zu erwarten ist, wenn sie der gerade vorherrschenden, natürlichen Gehirnaktivität entspricht [102]–[104].

Der in unserer Studie unter Stimulation festgestellte höhere Wert von Wachphasen unter Stimulationseinfluss könnte allerdings mit einer unter-schweligen Störung des Schlafes in Verbindung gebracht werden. Gigli et al. berichteten von einem verzögerten SWS-Beginn bei

Älteren im Vergleich zu jungen, gesunden Probanden [105]. Eine externe Stimulation, die wie in der vorliegenden Studie 4 Minuten nach Erreichen einer stabilen Schlafphase 2 begonnen wurde, könnte vor diesem Hintergrund zu früh gewesen sein und das vermehrte Erwachen zur Folge gehabt haben. Dazu passend berichteten die Probanden nach Stimulation mehr physische Müdigkeitssymptome.

Symptome wie Anspannung, Müdigkeit und das momentan vorherrschende Befinden und ihr Einfluss auf die Stimulation wurden in der vorliegenden Studie kontrolliert. Die Kontrollvariablen wurde am Abend und am Morgen erfasst und zeigten einige signifikante Effekte. Ähnlich wie Marshall et al. 2004 konnte auch in der vorliegenden Studie ein besseres Befinden beim PANAS mit höheren Positivwerten nach Stimulation festgestellt werden [94]. Die Ergebnisse von Marshall et al. konnten in späteren Studien jedoch nicht reproduziert werden und spiegeln die inkonsistente Studienlage zum Thema Einfluss des tDCS auf Befinden wieder [7], [104]. Verschiedene weitere Studien können allerdings keinen Einfluss auf das Befinden feststellen, nachdem transkranieller Gleichstrom präfrontal appliziert wurde [106]–[108]. Ergebnisse des TSS (physische und mentale Müdigkeitssymptome) in der vorliegenden Studie ergaben, dass Probanden nach einer Nacht mit so-tDCS mehr körperliche Müdigkeitssymptome berichteten. Frase et. al (2016) beobachteten jedoch keine negativen Müdigkeitseffekte trotz Reduktion der Gesamtschlafdauer, was allerdings mit dem Stimulationszeitpunkt (vor dem Schlafengehen) und fehlender Störung des Schlafes durch die Stimulation erklärt werden kann [109]. Ferner wurde tDCS zur Therapie von Tagesmüdigkeit eingesetzt [110], [111]. Der VAS (Müdigkeit und Anspannung) ergab, dass die Probanden unter Stimulationsbedingung weniger angespannt waren als unter Shambedingung. Dieses Ergebnis wird gestützt durch Befunde von Sarkar et al. (2014). Sie fanden nach Stimulation eine Verbesserung der Reaktionszeit und eine verringerte Kortisolkonzentration (Biomarker für Stresszustände) insbesondere bei Probanden, die zuvor besonders ängstlich waren [112]. Bei Probanden, die die Lösung der Aufgaben unaufgeregt und unbesorgt angingen, verschlechterte sich die Reaktionszeit nach Stimulation, wobei kein Absinken der Kortisolkonzentration beobachtet wurde. Ein Teil der Baselinemessung war der BDI, der ab einem Wert von 12 als Ausschlusskriterium in der vorliegenden Studie herangezogen wurde. Aufgrund des Einschlusses von nicht-depressiven Probanden ist der Einfluss dieses Faktors auf die Lern- und Gedächtnisleistungen eher gering einzuschätzen. Depressive Symptome können mit einer Verschlechterung bei Lern- und Gedächtnisleistungen einhergehen bzw. diesen vorangehen [113], [114].

Die Wortlisten wurden hinsichtlich ihres emotionalen Gehalts und ihrer semantischen Verbundenheit modifiziert. In der vorliegenden Studie wurden im Gegensatz zu den Studien von Marshall et al. und Eggert et al. ausschließlich emotional neutrale und semantisch enger verknüpfte

Wörter verwendet. Da emotional negativ behaftete Wörter zu einem stärkeren Konsolidierungseffekt führen als neutrale [115] und die Verarbeitung negativen Stimulusmaterials im Schlaf andere Mechanismen involviert als neutrale, könnte der Konsolidierungseffekt in der Studie von Marshall et al. [20] auf das Verwenden eines höheren Anteil emotionaler Wortpaare beruhen, die den so-tDCS Effekt verstärkt haben könnten. Allerdings konnten auch Eggert et al. [69], die wie Marshall [7] sowohl neutrale als auch emotional behaftete Wortpaare verwendeten, keinen konsolidierungsförderlichen Effekt nachweisen [69], weshalb der Emotionsgehalt allein die ausbleibende Effekte bei Älteren nicht erklären kann.

Darüber hinaus haben wir zur besseren Vergleichbarkeit der unterschiedlichen Wortlisten auf der Basis Oberkategorie-Unterswort gebildet, was zwangsläufig zu einer stärkeren semantischen Verbundenheit führte. Frühere Studien, zeigten dass schwächere Assoziationen zwischen den Wortpaaren stärker vom Schlaf profitieren [116]. Die enge Assoziation, verstärkt durch die Verwendung eines Oberwortes für zwei Unterwörter, könnte hier aber einen stimulationsabhängigen Benefit verhindert haben. Die dargebotene Wortpaaraufgabe unserer Studie war daher vermutlich weniger sensitiv für die durch so-tDCS induzierten Schlafmodulationen. Zusätzlich erlaubt eine erhöhte kognitive Reife des älteren Probanden auf bereits vorhandenes Wissen bezüglich einzelner Wörter zurückzugreifen [109] bzw. sich alternativer kognitiver Strategien zu bedienen [110]. Infolge dessen besteht die Möglichkeit, dass unsere Probanden auf alternative Gehirnstrukturen zurückgriffen, die von der Stimulation nicht optimal profitierten. Hierbei könnte die funktionelle Magnetresonanztomographie (engl.: functional magnetic resonance imaging, fMRI; fMRT) helfen, um eventuelle Unterschiede in Strukturen oder Netzwerken bei der funktionellen Verarbeitung bei der Aufgabe zu prüfen [117].

4.3 Exploration von Faktoren bezüglich der Ansprechbarkeit von so-tDCS

In Studien mit tDCS zeigt sich große Variabilität hinsichtlich der Ansprechbarkeit [76], [79], so dass scheinbar nicht alle Probanden gleichermaßen profitieren. Wo genau liegen die Gründe für diesen Unterschied in der Ansprechbarkeit? Einige Aspekte, wie Charakteristika der Aufgabe und interindividuelle Unterschiede zwischen Respondern und Nonrespondern, die mit der Ansprechbarkeit von so-tDCS assoziiert sein könnten, werden nachfolgend diskutiert. Im Folgenden werden einige Faktoren wie Demographie, kognitive oder anatomische Gegebenheiten sowie Schlafverhalten diskutiert, die in der posthoc Analyse aufgegriffen wurden und mit der Ansprechbarkeit assoziiert sein könnten. Dazu erfolgte eine Einteilung in Responder und Nonresponder. Das Ansprechen auf die Stimulation wurde über die unmittelbaren Veränderungen in der Power der SO nach so-tDCS definiert.

4.3.1 Einfluss der Aufgabencharakteristika

Einige Studien zu tDCS und kognitiven Funktionen konnten zeigen, dass die Aufgabenschwierigkeit den tDCS Effekt modulieren kann [118]. Daher wurden die Wörter posthoc anhand eines Mediansplits in leicht und schwer zu erinnernde Wörter eingeteilt (Mediansplit: Wörter die häufig (leichte) und weniger häufig (schwierige) erinnert wurden). Es zeigte sich, dass Probanden unabhängig von Bedingung und Messzeitpunkt leichte Wörter besser erinnerten als schwierige. Das ist konsistent mit Befunden von Jones et al. (2012), die unabhängig davon, ob eine anodale oder kathodale Stimulation erfolgte, zeigten, dass der Lernerfolg im Arbeitsgedächtnis bei schwierigen Aufgaben besonders groß ist [118]. Eine Verbesserung der Gedächtnisleistung kann darüber hinaus bei Aufgaben ausbleiben, wenn Teilnehmer bereits ohne Stimulation in der gestellten Wortpaaraufgabe gut abschneiden. Bezüglich der Aufgabenschwierigkeit der zu erinnernden Wortpaare ergab sich im direkten Vergleich der beiden eingesetzten Listen ein Unterschied indem Liste 2 gegenüber Liste 1 mehr schwierig zu erinnernde Wörter beinhaltete. Die Verteilung beider Listen war jedoch über die Bedingungen hinweg ausgeglichen. Wir halten es daher für unwahrscheinlich, dass hierdurch ein positiver so-tDCS Effekt verhindert wurde. Insgesamt war die Erinnerungsleistung am Morgen nach der Intervention im Durchschnitt recht hoch (85%).

4.3.2 Bedeutung interindividueller Unterschiede

Die Studienlage zur Anwendung transkranialer elektrischer Stimulation mit dem Ziel einer Verbesserung bei kognitiven oder motorischen Aufgaben ist bezüglich der Ergebnisse ebenso umfangreich wie vielfältig [70], [71], [119]. Oft berichten Studien mit einem ähnlichen Studiendesign von gegensätzlichen Resultaten [72], [120], [121]. Diese Inkonsistenz sorgt bei

Wissenschaftlern neben dem vielversprechenden Potenzial in der Anwendung des tDCS nicht selten für Zweifel an dem universellen Nutzen der Methode. Aktuell gibt es Forderungen einzelne Bedingungen genauer zu untersuchen um zu verstehen, wer wann von der Stimulation profitiert um individuell angepasste Protokolle zu entwickeln.

4.3.2.1 Schlafcharakteristika

Nach Stimulation ergaben sich Unterschiede zwischen Respondern und Nonrespondern hinsichtlich einiger Schlafcharakteristika und des habituellen Schlafverhaltens. Auf der Makroebene zeigten Responder gegenüber Nonrespondern im Mittel eine längere Gesamtschlafzeit sowie mehr Gesamtzykluszeit und verbrachten mehr Zeit im Bett. Die Zu-Bett-Gehzeit wurde für alle Probanden im Zeitraum von 22:30 bis 23 Uhr anvisiert. Der gefundene Unterschied in der Gesamtschlafzeit zwischen den Gruppen entstand vermutlich zufällig durch zum Beispiel schwer zu kontrollierende Erholungspausen oder der Dauer des Anlegens der Kopfelektroden. Trotz dieser Differenzen unterschieden sich die beiden posthoc eingeteilten Gruppen im Mittel nicht in den Schlafzyklen (Abfolge beginnend mit nonREM 1 bis zur Vollendung der REM-Phase). Eine Optimierung der Schlafzyklen blieb auch in der ganzheitlich betrachteten Probandengruppe aus. Laut Mazzoni et al. führen mehr Schlafzyklen jedoch zu einer besseren Gedächtniskonsolidierung bei älteren Probanden [27]. Eine über Nacht mehrmals wiederholte Reaktivierung, Übertragung und Integration trägt zur Festigung von zuvor Gelerntem bei, wobei die Anzahl dieser Schlafzyklen entscheidend zum Konsolidierungsprozess beizutragen scheinen. Darüber hinaus ergab sich ein Unterschied in der Schlaffeffizienz (Anteil, der während der im Bett verweilten Zeit schlafend verbracht wurde) zwischen den beiden posthoc eingeteilten Gruppen. Responder hatten Nonrespondern gegenüber im Mittel eine bessere Schlaffeffizienz. Eine bessere Schlaffeffizienz bei Respondern kann in Anbetracht der bei älteren Menschen vergleichsweise geringeren Gesamtschlafzeit und Schlaffeffizienz sowie weniger Tiefschlaf und Schlafspindeln [100] als Teilerfolg gewertet werden.

Trotz dieses positiven Effektes konnte auf der Verhaltensebene durch die nächtliche Stimulation kein Erinnerungsvorteil in der Wortpaaraufgabe nachgewiesen werden. Dies könnte zum einen an der geringen Stichprobe liegen (Responder $n = 5$), aber auch an dem von Scullin et al. diskutierten geringen Einfluss der Makroebene auf die Gedächtnisleistung [122]. Die Veränderungen im Schlaf nach Stimulation zeigten bei den Nonrespondern sogar negative Effekte. Obwohl nicht statistisch signifikant, waren die Nonresponder nach dem Einschlafen in der Stimulationsnacht mehr wach, was konsistent mit den Befunden von Eggert et al. ist [69]. Der Zusammenhang zwischen einer höheren Schlaffragmentation und schlechten Gedächtnisleistungen bei Älteren wird ebenfalls

diskutiert [123]. Scullin et al. konnten bei älteren Probanden jedoch keine positiven Korrelationen zwischen Lernleistung und der Anzahl des Aufwachens oder Schlafphasen im Allgemeinen finden [124][125]. Eine erhöhte Schlaffragmentation, die möglicherweise bei einem Teil der Probanden durch so-tDCS verstärkt wurde, könnte in der vorliegenden Studie zu einer Unterbrechung des kontinuierlichen Konsolidierungsprozesses während des Schlafs geführt und die Lernleistung negativ beeinflusst haben. Insgesamt fällt auf, dass Unterschiede in den Schlafcharakteristika zwischen Respondern und Nonrespondern vor allem in den Stimulationsnächten und nicht in den Nächten mit Scheinstimulation bestehen. Dies könnte auf eine hohe Variabilität von so-tDCS hinweisen, der man mit einer stärkeren individuellen Adaptation entgegenwirken könnte. Dass die momentan vorherrschende Gehirnaktivität aber entscheidend für die Wirksamkeit des tDCS [104] ist, konnte ebenfalls in einer Studie von Garside (2014) gezeigt werden [126]. Hier wurde die SO während des SWS experimentell durch einen experimentell induzierten, interhemispherischen Strom (0,75 Hz) gestört, was sich negativ auf die Gedächtniskonsolidierung auswirkte.

Zusätzlich ergab die Analyse der oszillatorischen Aktivität auf der Mikroebene im verzögerten Poststimulationsintervall nach 60 Minuten mehr präfrontale und frontale SO sowie mehr schnelle Schlafspindeln bei Nonrespondern im Vergleich zu Respondern, was auf einen verzögerten Effekt des so-tDCS hinweisen könnte, den auch schon Fujiyama aufzeigten [127]. Sie untersuchten die Ansprechbarkeit von tDCS hinsichtlich des Zeitpunkts der kortikalen Erregbarkeit im Alter verglichen mit jungen Probanden [111]. Dabei beobachteten sie eine sofort nach Stimulation einsetzende erhöhte kortikale Erregbarkeit bei jungen Probanden und eine um 30 Minuten verzögerte Reaktion bei älteren Probanden. Bezogen auf unsere Studie bedeutet das, dass möglicherweise die optimalen Voraussetzungen für die so-tDCS erst spät, nach der eigentlichen Stimulation vorhanden waren. Die Kontrolle der Schlafphase während der Stimulation würde helfen den Einfluss des so-tDCS auf den Schlaf adaptiv zu gestalten. Hierzu sind weitere systematische Untersuchungen mit individuell angepassten Protokollen erforderlich, die bestenfalls von einer Online-Kontrolle der zu optimierenden Zeitfenster begleitet werden.

4.3.2.2 Kognitive Baselinemessung / Bildung

In den vergangenen Jahren ist das individuelle Trainingslevel bei der Bewältigung von Aufgaben und der Bildungsgrad bei der Untersuchung der Wirksamkeit des tDCS in den wissenschaftlichen Fokus gerückt. Tseng et al. postulieren, dass ein tDCS abhängiger Effekt von dem Trainingslevel der Gedächtnisfunktion und der kognitiven Ausgangslage abhängig ist [128]. Die Stimulation ging mit einer Verbesserung in einer visuellen Aufgabe des Kurzzeitgedächtnisses einher, jedoch profitierten vor allem Studenten mit schlechten Ausgangswerten. Bei begrenzter Kapazität des

visuellen Kurzzeitgedächtnisses konnten Probanden mit schlechter Ausgangsleistung mithilfe der Stimulation die maximale Leistung erreichen, wohingegen Studenten, die bereits vor Stimulation gute Ergebnisse lieferten, nicht von der Stimulation profitierten [128]. Ähnliche Ergebnisse verzeichneten Furuya et al. (2014) bei einer motorischen Aufgabe. Sie untersuchten den motorischen Lerneffekt bei einer Fingersequenzaufgabe unter musikalisch gut trainierten Pianisten und Nicht-Musikern. Insbesondere die Nicht-Musiker profitierten von der Stimulation und zeigten eine Verbesserung in der Aufgabe, wohingegen die Pianisten sich sogar verschlechterten. Dieses Ergebnis spricht dafür, dass ein Effekt der Stimulation von der motorischen Expertise des jeweiligen Probanden abhängig ist [129]. Wenn sich die beschriebenen Studien auch im Probandenkollektiv und in der Methode unterschieden, vereint sie, dass eine initial schlechte Leistung unter Stimulation mit tDCS stärker von der Stimulation profitiert. Allerdings gibt es auch gegenteilige Befunde, die eine weitere Verschlechterung initial schwacher Baselineleistung suggerieren [130]. Als Schätzung für die Baselineleistung wurde in der Posthoc Analyse die kognitive Ausgangsleistung in den neuropsychologischen Tests herangezogen, da in der vorliegenden Studie vorab keine Einteilung nach dem jeweiligen Trainingslevel erfolgte. Es zeigte sich in der vorliegenden Studie kein statistisch relevanter Unterschied in der kognitiven Ausgangsleistung unter den Probanden.

Weiterhin wird eine Modulation der Wirkung von tDCS bezüglich des Bildungslevels diskutiert. In einer Studie von Berryhill et al. konnte gezeigt werden, dass eine bessere Gedächtnisleistung mit der Höhe des Bildungsgrades einhergeht. Ältere, gesunde Studienteilnehmer unterzogen sich einer verbalen und visuellen Aufgabe, die das Arbeitsgedächtnis ansprach [131]. Die beiden nach Bildungsgrad eingeteilten Probandengruppen bearbeiteten die Aufgaben ohne und mit tDCS des präfrontalen Kortex. Interessanterweise zeigte sich eine bessere Gedächtnisleistung nur bei der Gruppe mit dem höheren Bildungslevel. Bei der anderen Gruppe zeigten sich keine Verbesserungen beziehungsweise überdies hinaus sogar eine Beeinträchtigung der Lernleistung [131]. Aber auch bezüglich des Bildungsniveaus ergaben sich in der vorliegenden Studie keine signifikanten Unterschiede zwischen Responder und Nonresponder, sondern sie zeigten ein vergleichbares Bildungsniveau. Allerdings ist die Gruppe der Nonresponder sehr klein. Weiterhin könnte es sein, dass sich vor allem gebildete Probanden für die Teilnahme an wissenschaftlichen Untersuchungen interessierten. Im Durchschnitt absolvierten unsere Probanden 16 Bildungsjahre, was zu einer relativ homogenen Stichprobe bezüglich des Bildungsniveaus geführt haben könnte und damit den Nachweis bildungsabhängiger modulierender Effekte erschwert. Allerdings sind bisher diese modulierenden Faktoren in der Literatur nicht systematisch untersucht, sondern lediglich durch

Korrelationen oder posthoc Einteilungen erfasst worden. Um den Einfluss derartiger Variablen zu spezifizieren, wäre eine explizite Stratifizierung nach diesen Kriterien wünschenswert.

4.3.2.3 Morphologie und Alter

Es ist bekannt, dass kognitive Einschränkungen mit einem Volumenverlust grauer Substanz und weißer Substanz einhergehen [47], [48]. Einer Studie von Raz et al. (2005) zufolge sind von diesem Volumenverlust im Alter insbesondere auch der Hippocampus stark betroffen. Hinsichtlich der Volumenminderung zeigten sich bei älteren Studienteilnehmer die auffälligsten Befunde [47]. Der Hippocampus ist eine wichtige Struktur beim Konsolidierungsprozess, in dem initial Gedächtnisinhalte abgelegt werden und für die Übertragung der Inhalte zur langfristigen neokortikalen Speicherung von Bedeutung ist, da er dauerhafte plastische Veränderungen im Kortex triggert [19]. Degenerativ bedingte Veränderungen hippocampaler Strukturen könnten diesen Prozess und die Wirksamkeit von so-tDCS behindern.

Deskriptiv ist das adjustierte Hippocampusgesamtvolumen bei Nonrespondern etwas geringer als bei Respondern, der Unterschied ist jedoch statistisch nicht bedeutsam, was wohl der geringen Teilnehmeranzahl zuzusprechen ist. Darüber hinaus wurden im Rahmen der Studie nur gesunde Probanden rekrutiert und Probanden mit im MRT auffälligen Befunden ausgeschlossen. So waren womöglich bereits beginnende, altersbedingte Veränderungen zwischen den posthoc eingeteilten Gruppen nicht so stark oder beziehungsweise vergleichbar, sodass sie möglicherweise subtile tDCS Effekte nicht beeinflusst haben. Der Volumenverlust betrifft aber nicht nur den Hippocampus, sondern die Morphologie des gesamten Gehirns. Dabei kann das mittels tDCS generierte, elektrische Feld aufgrund der altersbedingten Veränderungen und individuellen Morphologie der kortikalen Strukturen beeinflusst werden und höchst unterschiedlich ausfallen [132]. Unterstützt durch die Studien von Kessler et al. und Datta et al. kann eine Schrumpfung (Atrophie) den Stromfluss negativ beeinflussen und zu einer schlechteren Stromintensität auf der Gehirnrinde führen [133] [132].

4.4 Limitationen

Bei der Interpretation der Ergebnisse sind einige Limitationen bezüglich der Studienstichprobe, Stimulationsprotokoll und Versuchsdurchführung zu beachten.

Erstens war aufgrund des aufwendigen Studiendesigns die Studienstichprobe verhältnismäßig klein, wenn auch frühere Studien zu Schlaf und Gedächtnis ebenso kleine Probandengruppen verwendeten. Zukünftige Studien mit einer größeren Kohorte könnten mehr Aufschluss über die Wirksamkeit von so-tDCS geben, gerade angesichts der variablen Ansprechbarkeit von tDCS. Weiterhin wurden

sowohl Männer als auch Frauen untersucht, obwohl es Hinweise auf geschlechtsspezifische Unterschiede gibt. Dazu berichten Crowley et al. (2002), dass Frauen gegenüber Männern nicht nur mehr SWS sondern auch eine höhere Schlafspindeldichte aufweisen [134]. Interessanterweise scheint dieser Einfluss im Alter abzunehmen, so dass zusammen mit der Verwendung eines ausgeglichenen Geschlechtsverhältnisses dem Einflussfaktor Geschlecht in der vorliegenden Studie eine untergeordnete Bedeutung zugemessen wird.

Zweitens gab es eine Limitation bezüglich des Studienprotokolls. Obwohl unser Stimulationsprotokoll dem von Marshall et al. (2006) ähnelte [20], wurden kleine Veränderungen, wie die online-Überprüfung der Schlafphase in den stimulationsfreien Intervallen eingefügt. Unserer Einschätzung nach war die Stimulation dadurch besser an den Schlaf im Alter angepasst, schränkt aber die direkte Vergleichbarkeit zu Marshall ein. Drittens gab es eine Limitation, die die Versuchsdurchführung selbst betrifft. Aufgrund der langen und aufwendigen Datenerhebung wurde die Messung von zwei unterschiedlichen Versuchsleitern durchgeführt. Obwohl beide sich strikt an das Versuchsprotokoll hielten, könnten bei der Erklärung und Betreuung der Probanden Abweichungen entstanden sein, so dass Versuchsleitereffekte nicht auszuschließen sind. Darüber hinaus war die vorliegende Studie aufgrund der online-Überprüfung des Schlafs lediglich einfach und nicht doppelt-verblindet. Allerdings erfuhr der Versuchsleiter bei den Experimentalnächten erst nach dem Zu-Bett-bringen des Probanden ob es sich um eine Stimulationsnacht oder um eine Scheinstimulation handelte.

Überdies sollte ein potentieller Versuchsleitereinfluss verringert werden, indem die Aufgabe computergesteuert erfolgte. Die Probanden waren alleine im Raum, wobei weder eine Lernstrategie empfohlen noch Leistungsfeedback gegeben wurde. Wichtig hierbei anzumerken ist, dass lediglich zwei Probanden der ganzen Gruppe nach Ende der Aufgabendurchführung bei Befragung die Stimulationsnacht richtig einschätzten, was für eine gelungene Verblindung der Probanden spricht. Darüber hinaus kann nicht ausgeschlossen werden, dass sich ein positiver Effekt nicht unmittelbar am nächsten Morgen, wenn die Leistung der Probanden noch insgesamt sehr gut ist, sondern erst nach weiteren Nächten zeigt, indem es die Vergessenheitsrate verringert. Um das zu prüfen, wären eine (oder mehrere) längere Follow-up Untersuchungen interessant gewesen, aber in Anlehnung an frühere Schlaf- und Gedächtnisstudien konzentrierten wir uns zunächst auf den unmittelbaren Effekt. Abschließend ist festzuhalten, dass im Rahmen dieser bereits umfangreichen Studie nicht alle tDCS-modulierenden Faktoren erschöpfend erfasst werden können. Weitere interessante Parameter, die für die Ansprechbarkeit von tDCS relevant und in zukünftigen Studien berücksichtigt werden sollten sind zum Beispiel der Einfluss von Hormonen, die sowohl bei Gedächtnisprozessen als auch der kortikalen Erregbarkeit eine Rolle spielen.

4.5 Fazit und Ausblick

Einerseits konnte in der vorliegenden Studie durch im Nachtschlaf appliziertes so-tDCS die Gedächtnisleistung in einer Wortpaaraufgabe bei älteren Probanden verglichen zu einer Nacht mit Scheinstimulation nicht verbessert werden. Dieses Ergebnis ist im Einklang mit Eggert et al. wobei in der vorliegenden Studie verschiedene Gründe wie das Stimulationsprotokoll, Wortmaterial, Aufgaben- und Schlafcharakteristika, morphologische Unterschiede im Hippocampusvolumen und weitere Parameter diskutiert wurden. Als zentrale Überlegung wurde der Einfluss interindividueller Eigenschaften eines jeden Einzelnen auf die Ansprechbarkeit auf so-tDCS eruiert. Bei dieser Exploration konnten einige wenige Unterschiede in der Ansprechbarkeit zwischen Respondern und Nonresponder auf so-tDCS ermittelt werden. Unter Stimulationsbedingungen verbrachten Responder im Gegensatz zu Nonrespondern signifikant mehr Zeit im Bett, hatten eine höhere Gesamtschlafzeit und Gesamtzykluszeit. Darüber hinaus verbrachten Responder anteilig mehr in der Schlafphase NonREM 1. Nonresponder hingegen zeigten eine höhere Power in präfrontalen und frontalen SO im Poststimulationsprotokoll (60 Minuten). Nichtsdestotrotz war die Stichprobe der vorliegenden Arbeit sehr klein wobei zukünftig systematische Studien erforderlich sind. Wir müssen davon ausgehen, dass mehr Unterschiede zwischen Respondern und Nonrespondern in Parametern zu finden sind, die in der vorliegenden Studie jedoch nicht gemessen wurden. Das Studienprotokoll bemühte sich darum den einzelnen Probanden hinsichtlich seines Geschlechts und Alters, kognitiver Leistung, Bildung, anatomischen Besonderheiten, emotionalem Befinden und Schlafverhalten möglichst umfangreich abzubilden.

Zukünftige Studien sollten berücksichtigen, dass das mittels tDCS generierte, elektrische Feld aufgrund der altersbedingten, morphologischen Veränderungen im Gehirn unterschiedlich ausfallen kann [132]. Zur Feststellung struktureller Besonderheiten könnte bei älteren Probanden die Neuronavigation dienen, die derzeit eine exakte, dreidimensionale Orientierung im menschlichen Gehirn ermöglicht [135]. Optimal wäre eine spezifische, individuelle Voruntersuchung über den Verlauf des Stromflusses, damit entsprechende kortikale Strukturen bestmöglich erreicht werden können. In diesem Zusammenhang könnte mittels individueller Analyse des Stromflusses und damit entsprechender Anpassung des Stimulationsprotokolls eine bessere Beeinflussbarkeit kortikaler Strukturen bei älteren Probanden erreicht werden [136]. Ein weiterer Grund, dass bei gleicher Anwendung der Methode das elektrische Feld unterschiedlich ausfällt [132], beruht auf der Ausrichtung der Neurone, die der entscheidende Faktor für die Wirksamkeit des tDCS sein könnten [137]. Dem tDCS bieten Neurone mit dem Zellkörper, Dendriten und dem Axonende unterschiedliche Modulationspunkte [137]. Einer Studie von Rahman et al. 2013 zufolge reagieren Axonenden der kortikalen Pyramidenzellen zwei- bis dreimal empfindlicher auf die Stimulation als

der Zellkörper wobei diese beiden Strukturen, die für die Modulation der synaptischen Wirksamkeit verantwortlich sind, während der Stimulation konkurrieren [137]. Dabei scheint die Richtung des kortikalen Stromflusses entscheidend. In der vorliegenden Studie erhielten alle Probanden die gleichen Kopfelektroden. Dabei könnten individuell auf den Probanden gefertigte Kopfelektroden helfen altersbedingte Veränderungen stärker zu berücksichtigen um den Stromfluss des tDCS individuell optimal zu gestalten [136]. Darüber hinaus sollten die erhöhte Schlaffragmentation im Alter und der veränderte Schlaf bei Probanden mit einem neurologischen Defizit berücksichtigt werden. Ideal wäre eine Anpassung des Studienprotokolls, die eine individuell auf den Probanden zugeschnittene online-Adaption erlaubt. Die Kontrolle der Schlafphase während der Stimulation würde helfen den Einfluss des so-tDCS auf den Schlaf adaptiv zu gestalten.

Insbesondere die Erforschung der Vielzahl an Faktoren, die für die Ansprechbarkeit auf so-tDCS eine Rolle spielen könnten, beruht auf der großen interindividuellen Varianz. Mit besonderem Augenmerk auf die steigende Inzidenz neurodegenerativer Erkrankungen im Alter wie Alzheimer Erkrankungen sollten Studienprotokolle variiert werden, um die interindividuelle Ansprechbarkeit besser zu verstehen und möglicherweise kontrollieren zu können. Alzheimer-typische Veränderungen bilden sich im Rahmen eines Mild Cognitive Impairment bereits lange vor Manifestation einer klinischen Demenz aus [138]. Defizite im Alter besonders hinsichtlich des Schlafs zeigen sich meist lange vor Manifestation dementieller Syndrome [113], [114]. Ein besseres Verständnis besonders hinsichtlich der vergleichsweise schlechteren Ansprechbarkeit von so-tDCS mit Anpassung an die Veränderungen im Schlaf und die Bedürfnisse des älteren Menschen können dazu führen, kognitive Einschränkungen frühzeitig und nicht-invasiv zu behandeln. Dies soll letztlich dazu führen, dass Menschen mit einer vergleichsweise schlechten Gedächtnisleistung ihre Gedächtniskompetenz stärken, um länger im Alltag unabhängig zu bleiben. Präventive und nicht-invasive Ansätze als Therapie bilden bei fehlender kurativer Alternative einen hoffnungsvollen Ansatz. Eine nicht-invasive Methode, wie transkranial verabreichter Gleichstrom, ist eine nebenwirkungsarme und sichere Methode, die in Zukunft bei richtiger Anwendung und besserem Verständnis der Wirkungsweise eine vielversprechende Therapieoption darstellen könnte.

- [1] A. Rechtschaffen, “The Control of Sleep,” in *Human Behavior and its Control*, 1971.
- [2] J. L. McClelland, J. L. McClelland, B. L. McNaughton, B. L. McNaughton, R. C. O’Reilly, and R. C. O’Reilly, “Why there are complementary learning systems in the hippocampus and neocortex:,” *Psychol. Rev.*, vol. 102, no. 3, pp. 419–57, 1995.
- [3] M. Schabus *et al.*, “Sleep spindles and their significance for declarative memory consolidation.,” *Sleep*, vol. 27, no. 8, pp. 1479–1485, 2004.
- [4] O. P. Hornung, H. Danker-Hopfe, and I. Heuser, “Age-related changes in sleep and memory: Commonalities and interrelationships,” *Experimental Gerontology*, vol. 40, no. 4. pp. 279–285, 2005.
- [5] S. Fogel *et al.*, “NREM sleep oscillations and brain plasticity in aging,” *Frontiers in Neurology*, vol. 3 DEC. 2012.
- [6] S. Bundesamt, “Bevölkerung Deutschlands bis 2060,” *Stat. Bundesamt*, no. November, p. 51, 2009.
- [7] L. Marshall, H. Helgadóttir, M. Mölle, and J. Born, “Boosting slow oscillations during sleep potentiates memory.,” *Nature*, vol. 444, no. 7119, pp. 610–613, 2006.
- [8] M. B. H. J. Markowitsch, “Lernen und Gedächtnis,” pp. 1–13, 1870.
- [9] H. A. Lechner and L. R. Squire, “100 Years of Consolidation— Remembering Müller and Pilzecker,” *Learn. Mem. (Cold Spring Harb. NY)*, 1999.
- [10] P. W. Frankland and B. Bontempi, “The organization of recent and remote memories.,” *Nat. Rev. Neurosci.*, vol. 6, no. 2, pp. 119–30, 2005.
- [11] T. Pollmächer and C. Lauer, “Physiologie von Schlaf und Schlafregulation,” in *Handbuch des normalen und gestörten Schlafs*, 1992, pp. 1–44.
- [12] U. Wagner, S. Gais, H. Haider, R. Verleger, and J. Born, “Sleep inspires insight.,” 2004.
- [13] L. K. Brown, “Can sleep deprivation studies explain why human adults sleep?,” *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, vol. 18, no. 6. pp. 541–545, 2012.
- [14] R. J. Berger and N. H. Phillips, “Energy conservation and sleep,” in *Behavioural Brain Research*, 1995, vol. 69, no. 1–2, pp. 65–73.
- [15] T. Lange, S. Dimitrov, and J. Born, “Effects of sleep and circadian rhythm on the human immune system.,” *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 1193, pp. 48–59, 2010.
- [16] J. M. Siegel, “Clues to the functions of mammalian sleep.,” *Nature*, vol. 437, no. 7063, pp.

1264–1271, 2005.

- [17] J. A. Hobson, “Sleep is of the brain, by the brain and for the brain.,” *Nature*, vol. 437, no. 7063, pp. 1254–1256, 2005.
- [18] S. Diekelmann and J. Born, “The memory function of sleep.,” *Nat. Rev. Neurosci.*, vol. 11, no. 2, pp. 114–126, 2010.
- [19] A. Rechtschaffen and A. Kales, “A manual of standardised terminology, techniques, and scoring system for sleep stages of human subjects.,” *Los Angeles UCLA Brain Inf. Serv. .*, 1968.
- [20] L. Marshall, H. Helgadóttir, M. Mölle, and J. Born, “Boosting slow oscillations during sleep potentiates memory,” *Nature*, vol. 444, no. 7119, pp. 610–613, 2006.
- [21] C. E. Westerberg *et al.*, “Memory improvement via slow-oscillatory stimulation during sleep in older adults,” *Neurobiol Aging*, vol. 36, no. 9, pp. 2577–2586, 2015.
- [22] A. Sirota and G. Buzsáki, “Interaction between neocortical and hippocampal networks via slow oscillations,” *Thalamus Relat. Syst.*, vol. 3, no. 04, p. 245, 2005.
- [23] R. Manenti, M. Brambilla, M. Petesi, C. Ferrari, and M. Cotelli, “Enhancing verbal episodic memory in older and young subjects after non-invasive brain stimulation,” *Front. Aging Neurosci.*, vol. 5, no. SEP, 2013.
- [24] P. Maquet, “The role of sleep in learning and memory.,” *Science*, vol. 294, no. 5544, pp. 1048–52, 2001.
- [25] R. Yaroush, M. J. Sullivan, and B. R. Ekstrand, “Effect of sleep on memory. II. Differential effect of the first and second half of the night.,” *J. Exp. Psychol.*, vol. 88, no. 3, pp. 361–366, 1971.
- [26] M. V. Ambrosini, M. Langella, U. a. Gironi Carnevale, and a. Giuditta, “The sequential hypothesis of sleep function. III. The structure of postacquisition sleep in learning and nonlearning rats,” *Physiol. Behav.*, vol. 51, no. 2, pp. 217–226, 1992.
- [27] G. Mazzoni *et al.*, “Word recall correlates with sleep cycles in elderly subjects,” *J. Sleep Res.*, vol. 8, no. 3, pp. 185–188, 1999.
- [28] B. Rasch and J. Born, “About sleep’s role in memory.,” *Physiol. Rev.*, vol. 93, no. 2, pp. 681–766, 2013.
- [29] L. De Gennaro and M. Ferrara, “Sleep spindles: an overview,” vol. 7, no. 5, 2003.
- [30] M. Steriade, D. Contreras, and F. Amzica, “Synchronized sleep oscillations and their

- paroxysmal developments,” *Trends in Neurosciences*, vol. 17, no. 5. pp. 199–208, 1994.
- [31] “[Frontiers in Bioscience 8, d878-899, May 1, 2003] THE CORTICOTHALAMIC SYSTEM IN SLEEP Mircea Steriade,” *Bioscience*, no. 4, pp. 878–899, 2003.
- [32] M. K. Scullin and D. Bilwise, “Sleep, Cognition, and Normal Aging: Integrating a Half-century of Multidisciplinary Research,” *Perspect. Psychol. Sci.*, 2013.
- [33] S. Redline, H. L. Kirchner, S. F. Quan, D. J. Gottlieb, V. Kapur, and A. Newman, “The effects of age, sex, ethnicity, and sleep-disordered breathing on sleep architecture,” *Arch. Intern. Med.*, vol. 164, no. 4, pp. 406–418, 2004.
- [34] B. A. Mander, J. R. Winer, and M. P. Walker, “Sleep and Human Aging,” *Neuron*, vol. 94, no. 1. pp. 19–36, 2017.
- [35] H. P. Landolt and A. A. Borbely, “Age-dependent changes in sleep EEG topography,” *Clin Neurophysiol*, vol. 112, no. 2, pp. 369–377, 2001.
- [36] J. Carrier *et al.*, “Sleep slow wave changes during the middle years of life,” *Eur. J. Neurosci.*, vol. 33, no. 4, pp. 758–766, 2011.
- [37] J. Dube *et al.*, “Cortical Thinning Explains Changes in Sleep Slow Waves during Adulthood,” *J. Neurosci.*, vol. 35, no. 20, pp. 7795–7807, 2015.
- [38] M. P. Beenhakker and J. R. Huguenard, “Neurons that Fire Together Also Conspire Together: Is Normal Sleep Circuitry Hijacked to Generate Epilepsy?,” *Neuron*, vol. 62, no. 5. pp. 612–632, 2009.
- [39] A. Nicolas, D. Petit, S. Rompre, and J. Montplaisir, “Sleep spindle characteristics in healthy subjects of different age groups,” *Clin Neurophysiol*, vol. 112, no. 3, pp. 521–527, 2001.
- [40] B. A. Mander *et al.*, “Impaired prefrontal sleep spindle regulation of hippocampal-dependent learning in older adults,” *Cereb. Cortex*, vol. 24, no. 12, pp. 3301–3309, 2014.
- [41] B. A. Mander, J. R. Winer, W. J. Jagust, and M. P. Walker, “Sleep: A Novel Mechanistic Pathway, Biomarker, and Treatment Target in the Pathology of Alzheimer’s Disease?,” *Trends in Neurosciences*, vol. 39, no. 8. pp. 552–566, 2016.
- [42] T. S. Braver and R. West, “Working memory, executive control, and aging,” in *The handbook of aging and cognition*, 2008, pp. 311–372.
- [43] S. R. Old and M. Naveh-Benjamin, “Differential effects of age on item and associative measures of memory: A meta-analysis,” *Psychol. Aging*, vol. 23, no. 1, pp. 104–118, 2008.
- [44] F. I. M. Craik, “Memory changes in normal aging,” *Curr. Dir. Psychol. Sci.*, vol. 3, no. 5, pp.

155–158, 1994.

- [45] L. J. Whalley, I. J. Deary, C. L. Appleton, and J. M. Starr, “Cognitive reserve and the neurobiology of cognitive aging,” *Ageing Research Reviews*, vol. 3, no. 4, pp. 369–382, 2004.
- [46] J. U. R. D. Avis and a N. C. G. Iles, “C. elegans Neuroethology,” *SIAM J. Appl. Math.*
- [47] N. Raz *et al.*, “Regional brain changes in aging healthy adults: General trends, individual differences and modifiers,” *Cereb. Cortex*, vol. 15, no. 11, pp. 1676–1689, 2005.
- [48] J. D. Jackson, D. A. Balota, J. M. Duchek, and D. Head, “White matter integrity and reaction time intraindividual variability in healthy aging and early-stage Alzheimer disease,” *Neuropsychologia*, vol. 50, no. 3, pp. 357–366, 2012.
- [49] “M. Bergener, B. Kark Therapie im Alter.” .
- [50] G. Buzsáki and E. I. Moser, “Memory, navigation and theta rhythm in the hippocampal-entorhinal system,” *Nat. Neurosci.*, vol. 16, no. 2, pp. 130–8, 2013.
- [51] J. Born and G. B. Feld, “Sleep to Upscale, Sleep to Downscale: Balancing Homeostasis and Plasticity,” *Neuron*, vol. 75, no. 6, pp. 933–935, 2012.
- [52] N. Raz, K. Rodrigue, D. Head, K. Kennedy, and J. Acker, “Differential aging of the medial temporal lobe: a study of a five-year change,” *Neurology*, vol. 62, no. 3, pp. 433–438, 2004.
- [53] N. Raz, F. Gunning-Dixon, D. Head, K. M. Rodrigue, A. Williamson, and J. D. Acker, “Aging, sexual dimorphism, and hemispheric asymmetry of the cerebral cortex: Replicability of regional differences in volume,” *Neurobiol. Aging*, vol. 25, no. 3, pp. 377–396, 2004.
- [54] T. Hedden and J. D. E. Gabrieli, “Insights into the ageing mind: a view from cognitive neuroscience,” *Nat. Rev. Neurosci.*, vol. 5, no. 2, pp. 87–96, 2004.
- [55] H. Haug and R. Eggers, “Morphometry of the human cortex cerebri and corpus striatum during aging,” *Neurobiol. Aging*, vol. 12, no. 4, pp. 336–338, 1991.
- [56] S. M. Resnick, D. L. Pham, M. A. Kraut, A. B. Zonderman, and C. Davatzikos, “Longitudinal Magnetic Resonance Imaging Studies of Older Adults: A Shrinking Brain,” *J. Neurosci.*, vol. 23, no. 8, pp. 3295–3301, 2003.
- [57] N. Raz, A. Williamson, F. Gunning-Dixon, D. Head, and J. D. Acker, “Neuroanatomical and cognitive correlates of adult age differences in acquisition of a perceptual-motor skill,” *Microsc. Res. Tech.*, vol. 51, no. 1, pp. 85–93, 2000.
- [58] P. S. Goldman-Rakic and R. M. Brown, “Regional changes of monoamines in cerebral cortex and subcortical structures of aging rhesus monkeys,” *Neuroscience*, vol. 6, no. 2, pp. 177–

187, 1981.

- [59] N. D. Volkow *et al.*, “Measuring age-related changes in dopamine D2 receptors with 11C-raclopride and 18F-N-methylspiroperidol,” *Psychiatry Res. - Neuroimaging*, vol. 67, no. 1, pp. 11–16, 1996.
- [60] D. Head, “Differential Vulnerability of Anterior White Matter in Nondemented Aging with Minimal Acceleration in Dementia of the Alzheimer Type: Evidence from Diffusion Tensor Imaging,” *Cereb. Cortex*, vol. 14, no. 4, pp. 410–423, 2004.
- [61] M. O’Sullivan, D. K. Jones, P. E. Summers, R. G. Morris, S. C. Williams, and H. S. Markus, “Evidence for cortical ‘disconnection’ as a mechanism of age-related cognitive decline.,” *Neurology*, vol. 57, no. 4, pp. 632–638, 2001.
- [62] A. M. Fjell, L. McEvoy, D. Holland, A. M. Dale, and K. B. Walhovd, “What is normal in normal aging? Effects of aging, amyloid and Alzheimer’s disease on the cerebral cortex and the hippocampus,” *Progress in Neurobiology*, vol. 117, pp. 20–40, 2014.
- [63] M. A. Nitsche and W. Paulus, “Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation.,” 2000.
- [64] T. Elbert, W. Lutzenberger, B. Rockstroh, and N. Birbaumer, “The influence of low-level transcortical DC-currents on response speed in humans.,” 1981.
- [65] F. Fregni *et al.*, “Anodal transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex enhances working memory,” *Exp. Brain Res.*, vol. 166, no. 1, pp. 23–30, 2005.
- [66] M. Schmicker, B. a. Sabel, and C. Gall, “Nicht-invasive hirnstimulation: Neuromodulation durch transkranielle elektrische stimulation und deren wirkung auf neuropsychologische erkrankungen,” *Zeitschrift fur Neuropsychol.*, vol. 22, no. 4, pp. 285–301, 2011.
- [67] O. C. LIPPOLD and J. W. REDFEARN, “MENTAL CHANGES RESULTING FROM THE PASSAGE OF SMALL DIRECT CURRENTS THROUGH THE HUMAN BRAIN.,” *Br. J. Psychiatry*, vol. 110, pp. 768–772, 1964.
- [68] O. V Bogdanov, D. I. Pinchuk, E. V Pissar’kova, A. M. Sheliakin, and K. T. Sirbiladze, “The use of the transcranial micropolarization method for decreasing the manifestations of hyperkinesis in patients with infantile cerebral palsy,” *Zh. Nevrol. Psikiatr. Im. S. S. Korsakova*, vol. 93, no. 5, pp. 43–45, 1993.
- [69] T. Eggert, H. Dorn, C. Sauter, M. A. Nitsche, M. Bajbouj, and H. Danker-Hopfe, “No effects of slow oscillatory transcranial direct current stimulation (tDCS) on sleep-dependent memory consolidation in healthy elderly subjects,” *Brain Stimul.*, vol. 6, no. 6, pp. 938–945, 2013.

- [70] B. Krause and R. Cohen Kadosh, “Not all brains are created equal: the relevance of individual differences in responsiveness to transcranial electrical stimulation.,” *Front. Syst. Neurosci.*, vol. 8, no. February, p. 25, 2014.
- [71] L. M. Li, K. Uehara, and T. Hanakawa, “The contribution of interindividual factors to variability of response in transcranial direct current stimulation studies,” *Front. Cell. Neurosci.*, vol. 9, no. May, p. 181, 2015.
- [72] J. C. Horvath, J. D. Forte, and O. Carter, “Evidence that transcranial direct current stimulation (tDCS) generates little-to-no reliable neurophysiologic effect beyond MEP amplitude modulation in healthy human subjects: A systematic review,” *Neuropsychologia*, vol. 66, pp. 213–236, 2015.
- [73] S. Paßmann *et al.*, “Boosting Slow Oscillatory Activity Using tDCS during Early Nocturnal Slow Wave Sleep Does Not Improve Memory Consolidation in Healthy Older Adults,” *Brain Stimul.*, vol. 9, no. 5, pp. 730–739, 2016.
- [74] H. Dinse, P. Ragert, and M. Tegenthoff, *Somatosensorik*. 2007.
- [75] M. F. Folstein, S. E. Folstein, and P. R. McHugh, ““Mini-mental state,”” *Journal of Psychiatric Research*, vol. 12, no. 3, pp. 189–198, 1975.
- [76] C. Helmstaedter, M. Lendt, and S. Lux, “Verbaler Lern-und Merkfähigkeitstest: VLMT; Manual,” *Beltz-Test*, 2001.
- [77] D. Wechsler, “Wechsler Memory Scale- (Third Ed.),” *San Antonio, TX: The Psychological Corporation*. 1997.
- [78] E. Grober, K. Ocepek-Welikson, and J. a. Teresi, “The Free and Cued Selective Reminding Test : evidence of psychometric adequacy,” *Psychol. Sci. Q.*, vol. 51, no. 3, pp. 266–282, 2009.
- [79] W. Van der Elst, M. P. J. Van Boxtel, G. J. P. Van Breukelen, and J. Jolles, “The Stroop color-word test: influence of age, sex, and education; and normative data for a large sample across the adult age range.,” *Assessment*, vol. 13, no. 1, pp. 62–79, 2006.
- [80] T. N. Tombaugh, “Trail Making Test A and B: Normative data stratified by age and education,” *Arch. Clin. Neuropsychol.*, vol. 19, no. 2, pp. 203–214, 2004.
- [81] W. Van Der Elst, S. Dekker, P. Hurks, and J. Jolles, “The letter digit substitution test: Demographic influences and regression-based normative data for school-aged children,” *Arch. Clin. Neuropsychol.*, vol. 27, no. 4, pp. 433–439, 2012.

- [82] S. Lehl, G. Triebig, and B. Fischer, "Multiple choice vocabulary test MWT as a valid and short test to estimate premorbid intelligence," *Acta Neurol. Scand.*, vol. 91, no. 5, pp. 335–345, 1995.
- [83] D. Watson, L. A. Clark, and A. Tellegen, "Development and validation of brief measures of positive and negative affect:," *PANAS Scales. J. Personal. Soc. Psychol.*, vol. 47, pp. 1063–1070, 1988.
- [84] M. Hautzinger, M. Bailer, W. & H., and F. Keller, "Beck-Depressions-Inventar (BDI). Bearbeitung der deutschen Ausgabe. Testhandbuch," *Bern, Göttingen, Toronto, Seattle: Huber*, 1994.
- [85] J. C. Morris *et al.*, "The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease.," *Neurology*, vol. 39, no. 9, pp. 1159–1165, 1989.
- [86] P. Klinik and D. K. Essen, "Der Essener Fragebogen Alter und Schläfrigkeit (EFAS) – ein neues Assessmentinstrument zur Messung von Tagesschläfrigkeit bei alten," vol. 12, no. 2010, pp. 84–90.
- [87] D. J. Buysse, C. F. 3rd Reynolds, T. H. Monk, S. R. Berman, and D. J. Kupfer, "The Pittsburgh Sleep Quality Index: A New Instrument for Psychiatric Practice and Research," *Psychiatry Res*, vol. 28, no. 2, pp. 193–213, 1989.
- [88] M. W. Johns, "A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale.," *Sleep*, vol. 14, no. 6. pp. 540–545, 1991.
- [89] B. Griefahn, C. Künemund, P. Bröde, and P. Mehnert, "Zur validität der deutschen übersetzung des morningness-eveningness-questionnaires von Horne und Östberg," *Somnologie*, vol. 5, no. 2, pp. 71–80, 2001.
- [90] P. Zimmermann and B. Fimm, "Test for attentional performance (TAP)," *PsyTest, Herzogenrath*, pp. 76–77, 1995.
- [91] J. Ladenbauer *et al.*, "Brain stimulation during an afternoon nap boosts slow oscillatory activity and memory consolidation in older adults," *Neuroimage*, vol. 142, pp. 311–323, 2016.
- [92] R. E. Luria, "The validity and reliability of the Visual Analogue Mood scale," *J. Psychiatr. Res.*, vol. 12, no. 1, pp. 51–57, 1975.
- [93] W. Plihal and J. Born, "Effects of Early and Late Nocturnal Sleep on Declarative and Procedural Memory," *Journal of Cognitive Neuroscience*, vol. 9, no. 4. pp. 534–547, 1997.

- [94] L. Marshall, M. Mölle, M. Hallschmid, and J. Born, “Transcranial direct current stimulation during sleep improves declarative memory.,” *J. Neurosci.*, vol. 24, no. 44, pp. 9985–92, 2004.
- [95] H. S, “A simple sequentially rejective multiple test procedure,” *Scand J Stat.*, vol. 6, pp. 65–70, 1979.
- [96] G. L. Sahlem *et al.*, “Oscillating square wave transcranial direct current stimulation (tDCS) delivered during slow wave sleep does not improve declarative memory more than sham: A randomized sham controlled crossover study,” *Brain Stimul.*, vol. 8, no. 3, pp. 528–534, 2015.
- [97] E. F. Pace-Schott and R. M. Spencer, “Age-related changes in the cognitive function of sleep,” *Prog Brain Res*, vol. 191, pp. 75–89, 2011.
- [98] R. M. C. Spencer, A. M. Gouw, and R. B. Ivry, “Age-related decline of sleep-dependent consolidation.,” *Learn. Mem.*, vol. 14, no. 7, pp. 480–484, 2007.
- [99] J. Backhaus, J. Born, R. Hoeckesfeld, S. Fokuhl, F. Hohagen, and K. Junghanns, “Midlife decline in declarative memory consolidation is correlated with a decline in slow wave sleep.,” *Learn. Mem.*, vol. 14, no. 5, pp. 336–341, 2007.
- [100] M. M. Ohayon, M. A. Carskadon, C. Guilleminault, and M. V Vitiello, “Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan.,” *Sleep*, vol. 27, no. 7, pp. 1255–73, 2004.
- [101] O. P. Hornung, H. Danker-Hopfe, and I. Heuser, “Age-related changes in sleep and memory: commonalities and interrelationships,” *Exp Gerontol*, vol. 40, no. 4, pp. 279–285, 2005.
- [102] R. Kanai, L. Chaieb, A. Antal, V. Walsh, and W. Paulus, “Frequency-Dependent Electrical Stimulation of the Visual Cortex,” *Curr. Biol.*, vol. 18, no. 23, pp. 1839–1843, 2008.
- [103] M. Molle, T. Bergmann, L. Marshall, and J. Born, “Fast and Slow Spindles during the Sleep Slow Oscillation: disparate Coalescence and engagement in Memory processing,” *Sleep*, vol. 34, no. 10, pp. 1411–1421, 2011.
- [104] R. Kirov, C. Weiss, H. R. Siebner, J. Born, and L. Marshall, “Slow oscillation electrical brain stimulation during waking promotes EEG theta activity and memory encoding,” *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 106, no. 36, pp. 15460–15465, 2009.
- [105] G. L. Gigli *et al.*, “Sleep in healthy elderly subjects: a 24-hour ambulatory polysomnographic study.,” *Int. J. Neurosci.*, vol. 85, pp. 263–271, 1996.
- [106] M. A. Nitsche, J. Koschack, H. Pohlert, S. Hulleman, W. Paulus, and S. Happe, “Effects of frontal transcranial direct current stimulation on emotional state and processing in healthy

- humans,” *Front. psychiatry*, vol. 3, no. June, p. 58, 2012.
- [107] C. Peña-Gómez, D. Vidal-Piñero, I. C. Clemente, Á. Pascual-Leone, and D. Bartrés-Faz, “Down-regulation of negative emotional processing by transcranial direct current stimulation: Effects of personality characteristics,” *PLoS One*, vol. 6, no. 7, 2011.
- [108] M. Plazier, K. Joos, S. Vanneste, J. Ost, and D. De Ridder, “Bifrontal and bioccipital transcranial direct current stimulation (tDCS) does not induce mood changes in healthy volunteers: A placebo controlled study,” *Brain Stimul.*, vol. 5, no. 4, pp. 454–461, 2012.
- [109] L. Frase *et al.*, “Modulation of Total Sleep Time by Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS),” *Neuropsychopharmacology*, vol. 41, no. 10, pp. 2577–2586, 2016.
- [110] M. Acler, T. Bocci, D. Valenti, M. Turri, A. Priori, and L. Bertolasi, “Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) for sleep disturbances and fatigue in patients with post-polio syndrome,” *Restor. Neurol. Neurosci.*, vol. 31, no. 5, pp. 661–668, 2013.
- [111] R. Ferrucci *et al.*, “Transcranial direct current stimulation (tDCS) for fatigue in multiple sclerosis,” *NeuroRehabilitation*, vol. 34, no. 1, pp. 121–127, 2014.
- [112] A. Sarkar, A. Dowker, and R. C. Kadosh, “Cognitive Enhancement or Cognitive Cost: Trait-Specific Outcomes of Brain Stimulation in the Case of Mathematics Anxiety,” *J. Neurosci.*, vol. 34, no. 50, pp. 16605–16610, 2014.
- [113] H. M. Gonzalez, M. E. Bowen, and G. G. Fisher, “Memory decline and depressive symptoms in a nationally representative sample of older adults: The Health and Retirement Study (1998-2004),” *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.*, vol. 25, no. 3, pp. 266–271, 2008.
- [114] L. B. Zahodne, Y. Stern, and J. J. Manly, “Depressive symptoms precede memory decline, but not vice versa, in non-demented older adults,” *J. Am. Geriatr. Soc.*, vol. 62, no. 1, pp. 130–134, 2014.
- [115] J. D. Payne and E. A. Kensinger, “Sleep’s role in the consolidation of emotional episodic memories,” *Curr. Dir. Psychol. Sci.*, vol. 19, no. 5, pp. 290–295, 2010.
- [116] A. D. Castel, “Memory for grocery prices in younger and older adults: the role of schematic support,” *Psychol. Aging*, vol. 20, no. 4, pp. 718–721, 2005.
- [117] D. J. Heeger and D. Ress, “What does fMRI tell us about neuronal activity?,” *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 3, no. 2, pp. 142–151, 2002.
- [118] K. T. Jones and M. E. Berryhill, “Parietal contributions to visual working memory depend on task difficulty,” *Front. Psychiatry*, vol. 3, no. SEP, 2012.

- [119] A. Fertonani and C. Miniussi, "Transcranial Electrical Stimulation: What We Know and Do Not Know About Mechanisms," *Neurosci.*, pp. 1073858416631966-, 2016.
- [120] L. Jacobson, M. Koslowsky, and M. Lavidor, "TDCS polarity effects in motor and cognitive domains: A meta-analytical review," *Experimental Brain Research*, vol. 216, no. 1, pp. 1–10, 2012.
- [121] V. Lopez-Alonso, B. Cheeran, D. Ro-Rodríguez, and M. Fernández-Del-Olmo, "Inter-individual variability in response to non-invasive brain stimulation paradigms," *Brain Stimul.*, vol. 7, no. 3, pp. 372–380, 2014.
- [122] M. K. Scullin and D. L. Bliwise, "Sleep, cognition, and normal aging: integrating a half century of multidisciplinary research," *Perspect Psychol Sci*, vol. 10, no. 1, pp. 97–137, 2015.
- [123] N. Landmann *et al.*, "The reorganisation of memory during sleep," *Sleep Medicine Reviews*, vol. 18, no. 6, pp. 531–541, 2014.
- [124] M. K. Scullin, "Sleep, memory, and aging: The link between slow-wave sleep and episodic memory changes from younger to older adults," *Psychol. Aging*, vol. 28, no. 1, pp. 105–114, 2013.
- [125] M. K. Scullin and D. L. Bliwise, "Sleep, Cognition, and Normal Aging: Integrating a Half Century of Multidisciplinary Research," *Perspect. Psychol. Sci.*, vol. 10, no. 1, pp. 97–137, 2015.
- [126] P. Garside, J. Arizpe, C. I. Lau, C. Goh, and V. Walsh, "Cross-hemispheric Alternating Current Stimulation During a Nap Disrupts Slow Wave Activity and Associated Memory Consolidation," *Brain Stimul*, 2014.
- [127] H. Fujiyama *et al.*, "Delayed plastic responses to anodal tDCS in older adults," *Front. Aging Neurosci.*, vol. 6, no. JUN, 2014.
- [128] P. Tseng *et al.*, "Unleashing potential: transcranial direct current stimulation over the right posterior parietal cortex improves change detection in low-performing individuals," *J Neurosci*, vol. 32, no. 31, pp. 10554–10561, 2012.
- [129] S. Furuya, M. Klaus, M. A. Nitsche, W. Paulus, and E. Altenmu, "Ceiling Effects Prevent Further Improvement of Transcranial Stimulation in Skilled Musicians," *J. Neurosci.*, vol. 34, no. 41, pp. 13834–13839, 2014.
- [130] G. Learmonth, G. Thut, C. S. Y. Benwell, and M. Harvey, "The implications of state-dependent tDCS effects in aging: Behavioural response is determined by baseline performance," *Neuropsychologia*, vol. 74, pp. 108–119, 2015.

- [131] M. E. Berryhill and K. T. Jones, “tDCS selectively improves working memory in older adults with more education,” *Neurosci. Lett.*, vol. 521, no. 2, pp. 148–151, 2012.
- [132] A. Datta, D. Truong, P. Minhas, L. C. Parra, and M. Bikson, “Inter-individual variation during transcranial direct current stimulation and normalization of dose using MRI-derived computational models,” *Front. Psychiatry*, vol. 3, no. OCT, 2012.
- [133] S. K. Kessler, P. Minhas, A. J. Woods, A. Rosen, C. Gorman, and M. Bikson, “Dosage Considerations for Transcranial Direct Current Stimulation in Children: A Computational Modeling Study,” *PLoS One*, vol. 8, no. 9, 2013.
- [134] K. Crowley, J. Trinder, Y. Kim, M. Carrington, and I. M. Colrain, “The effects of normal aging on sleep spindle and K-complex production,” *Clin. Neurophysiol.*, vol. 113, no. 10, pp. 1615–1622, 2002.
- [135] L. H. Stieglitz, A. Raabe, and J. Beck, “Simple Accuracy Enhancing Techniques in Neuronavigation,” *World Neurosurg.*, vol. 84, no. 2, pp. 580–584, 2015.
- [136] M. Bikson, a. Rahman, and a. Datta, “Computational Models of Transcranial Direct Current Stimulation,” *Clin. EEG Neurosci.*, vol. 43, no. 3, pp. 176–183, 2012.
- [137] A. Rahman *et al.*, “Cellular effects of acute direct current stimulation: somatic and synaptic terminal effects,” *J. Physiol.*, vol. 591, no. Pt 10, pp. 2563–78, 2013.
- [138] R. C. Petersen *et al.*, “Current concepts in mild cognitive impairment,” *Arch. Neurol.*, vol. 58, pp. 1985–1992, 2001.

Tabelle 3.9 Frequenzbänder **30 Min** Intervall gesamte Probandengruppe nach Bedingung

	Stim			Sham			p
	Mittelwert \pm SD	Min	Max	Mittelwert \pm SD	Min	Max	
N							
SO							
Präfrontal	0,6 \pm 0,5	-0,2	2,0	0,7 \pm 0,3	0,1	1,2	0,064 ^{A†}
Frontal	0,7 \pm 0,4	0,14	1,6	0,8 \pm 0,3	0,3	1,4	0,447 ^A
<i>Schlafspindeln</i>							
Präfrontal, langsam	-1,1 \pm 0,3	-1,6	-0,5	-1,0 \pm 0,3	-1,5	-0,4	0,126 ^A
Frontal, langsam	-0,8 \pm 0,3	-1,4	-0,4	-0,8 \pm 0,3	-1,2	-0,3	0,162 ^A
Centroparietal, schnell	-1,0 \pm 0,3	-1,5	-0,3	-1,0 \pm 0,3	-1,4	-0,3	0,662 ^A
Central, schnell	-1,0 \pm 0,3	-1,6	-0,4	-1,0 \pm 0,2	-1,4	-0,4	0,886 ^A

Parameter wurden mit Mann Whitney U Test (non-parametrisch) errechnet, parametrische T-Tests sind mit ^A markiert. * p < 0.05, † p < 0.1

Tabelle 3.10 Frequenzbänder **60 Min** Intervall gesamte Probandengruppe nach Bedingung

	Stim			Sham			p
	Mittelwert \pm SD	Min	Max	Mittelwert \pm SD	Min	Max	
N							
SO							
Präfrontal	0,8 \pm 0,4	-0,1	1,5	0,5 \pm 0,5	-0,6	1,7	0,056 ^{A†}
Frontal	0,8 \pm 0,4	0,3	1,7	0,6 \pm 0,6	-0,5	1,9	0,344 ^A
<i>Schlafspindeln</i>							
Präfrontal, langsam	-1,1 \pm 0,4	-1,6	-0,2	-1,1 \pm 0,3	-1,7	-0,6	0,614
Frontal, langsam	-0,8 \pm 0,3	-1,3	-0,1	-0,9 \pm 0,3	-1,5	0	0,610 ^A
Centroparietal, schnell	-1,0 \pm 0,3	-1,6	-0,4	-1,0 \pm 0,3	-1,5	-0,6	0,289 ^A
Central, schnell	-1,0 \pm 0,3	-1,6	-0,4	-1,1 \pm 0,3	-1,5	-0,6	0,230 ^A

Parameter wurden mit Mann Whitney U Test (non-parametrisch) errechnet, parametrische T-Tests sind mit ^A markiert. * p < 0.05, † p < 0.1

Tabelle 3.11 Frequenzbänder **30 Min** Intervall Responder / Nonresponder nach Bedingung

	Responder			Nonresponder			p
	Mittelwert \pm SD	Min	Max	Mittelwert \pm SD	Min	Max	
N	16			5			
<i>Stim</i>							
<i>SO</i>							
Präfrontal	0,5 \pm 0,5	-0,2	1,7	0,6 \pm 0,5	-0,1	1,2	0,495
Frontal	0,6 \pm 0,4	0,1	1,6	1 \pm 0,2	0,8	1,3	0,079†
<i>Schlafspindeln</i>							
Präfrontal, langsam	-1,2 \pm 0,3	-1,6	0,5	-1 \pm 0,2	-1,2	-0,7	0,244 ^A
Frontal, langsam	-0,9 \pm 0,3	-1,4	-0,4	-0,7 \pm 0,2	-0,9	-0,5	0,193 ^A
Centroparietal, schnell	-0,9 \pm 0,4	-1,5	-0,3	-1 \pm 0,3	-1,4	-0,7	0,827 ^A
Central, schnell	-0,9 \pm 0,3	-1,5	-0,2	-0,9 \pm 0,3	-1,3	-0,7	0,891 ^A
<i>Sham</i>							
<i>SO</i>							
Präfrontal	0,6 \pm 0,3	0,1	1,2	0,9 \pm 0,9	0,5	1,2	0,118 ^A
Frontal	0,7 \pm 0,3	0,3	1,4	1 \pm 0,5	0,5	1,4	0,452 ^A
<i>Schlafspindeln</i>							
Präfrontal, langsam	-1 \pm 0,3	-1,4	-0,5	-0,9 \pm 0,4	-1,5	-0,4	0,424 ^A
Frontal, langsam	-0,8 \pm 0,2	-1,2	-0,4	-0,6 \pm 0,4	-1,2	-0,3	0,262 ^A
Centroparietal, schnell	-1 \pm 0,2	-1,4	-0,6	-0,8 \pm 0,3	-1,1	-0,3	0,246
Central, schnell	-1 \pm 0,2	-1,4	-0,5	-0,8 \pm 0,3	-1,1	-0,3	0,445

Parameter wurden mit Mann Whitney U Test (non-parametrisch) errechnet, parametrische T-Tests sind mit ^A markiert. * p < 0.05, † p < 0.1

ANHANG

Tabelle 3.12 Frequenzbänder **60 Min** Intervall Responder / Nonresponder nach Bedingung

	Responder			Nonresponder			p
	Mittelwert \pm SD	Min	Max	Mittelwert \pm SD	Min	Max	
N	16			5			
<i>Stim</i>							
<i>SO</i>							
Präfrontal	0,6 \pm 0,3	-0,1	1,1	1,1 \pm 0,3	0,8	1,5	0,006*
Frontal	0,7 \pm 0,4	0,3	1,6	1,3 \pm 0,3	1	1,7	0,015*
<i>Schlafspindeln</i>							
Präfrontal, langsam	-1,1 \pm 0,4	-1,6	-0,2	-1 \pm 0,3	-1,4	-0,5	0,354
Frontal, langsam	-0,9 \pm 0,3	-1,3	-0,1	-0,6 \pm 0,4	-1	-0,2	0,233 ^A
Centroparietal, schnell	-1 \pm 0,3	-1,6	-0,4	-1,1 \pm 0,2	-1,3	-0,9	0,662 ^A
Central, schnell	-1 \pm 0,3	-1,5	-0,3	-1 \pm 0,3	-1,4	-0,6	0,972 ^A
<i>Sham</i>							
<i>SO</i>							
Präfrontal	0,4 \pm 0,4	-0,6	1,4	0,6 \pm 0,7	-0,3	1,7	0,478 ^A
Frontal	0,5 \pm 0,5	-0,5	1,6	0,7 \pm 0,8	-0,3	1,9	0,505 ^A
<i>Schlafspindeln</i>							
Präfrontal, langsam	-1,2 \pm 0,3	-1,7	-0,7	-0,9 \pm 0,5	-1,3	-0,1	0,208
Frontal, langsam	-0,9 \pm 0,3	-1,5	-0,5	-0,7 \pm 0,4	-0,9	0	0,081†
Centroparietal, schnell	-1 \pm 0,3	-1,5	-0,6	-1 \pm 0,3	-1,4	-0,6	0,964 ^A
Central, schnell	-1 \pm 0,2	-1,5	-0,5	-1 \pm 0,3	-1,4	-0,7	0,760 ^A

Parameter wurden mit Mann Whitney U Test (non-parametrisch) errechnet, parametrische T-Tests sind mit ^A markiert. * p < 0.05, † p < 0.1

Tabelle 3.13 Schlafragebögen (habituelles Schlafverhalten) Responder / Nonresponder

	Responder			Nonresponder			p
	Mittelwert \pm SD	Min	Max	Mittelwert \pm SD	Min	Max	
N	16			5			
PSQI	4,2 \pm 2	1	8	4,8 \pm 2,5	3	9	0,719
PSQI Schlafqualität	0,8 \pm 0,4	0	1	1,2 \pm 0,8	0	2	0,275
PSQI Schlaflatenz	0,7 \pm 0,5	0	1	0,6 \pm 0,9	0	2	0,660
PSQI Schlafdauer	0,3 \pm 0,3	0	2	0,4 \pm 0,5	0	1	0,548
PSQI Schlaffeffizienz	0,5 \pm 1	0	3	0,6 \pm 0,9	0	2	0,719
PSQI Schlafstörungen	1,1 \pm 0,3	1	2	1,2 \pm 0,4	1	2	0,660
PSQI Schlafmittelkonsum	0,1 \pm 0,3	0	1	0 \pm 0	0	0	0,842
PSQI Tagesschläfrigkeit	0,9 \pm 0,7	0	2	0,8 \pm 0,4	0	1	0,905
ESS	6,3 \pm 4,4	0	16	7,0 \pm 2,9	5	12	0,548
EFAS Häufigkeit der Symptome	0,6 \pm 0,7	0	2	0,4 \pm 0,9	0	2	0,603
EFAS Schwere der Symptome	0,5 \pm 0,6	0	2	0,2 \pm 0,4	0	1	0,445
EFAS insgesamt	0,7 \pm 1,1	0	4	0,4 \pm 0,9	0	2	0,548
D-MEQ Summenwert	59,1 \pm 11,9	28	74	55,2 \pm 9,5	47	71	0,266
D-MEQ Typus	3,6 \pm 1	1	5	3,4 \pm 0,9	3	5	0,445

Parameter wurden mit Mann Whitney U Test (non-parametrisch) errechnet Abk.: PSQI: Pittsburg Sleep Quality Inventory, ESS: Epworth Sleepiness Scale, EFAS: Essener Fragebogen zu Alter und Schlaf, D-MEQ: Deutscher Morningness-Eveningness-Fragebogen

Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Lena Alexa Reich, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Beeinflussung der kognitiven Leistung durch so-tDCS während des Nachschlafs bei älteren gesunden Probanden: Explorative post-hoc Analyse verschiedener Faktoren bezüglich der Ansprechbarkeit auf die elektrische Stimulation“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Greifswald, den

Unterschrift

Danksagung

Diese Arbeit wäre ohne die Hilfe verschiedener Menschen nicht entstanden. Für die zahlreiche Unterstützung möchte ich mich an dieser Stelle bedanken.

Zunächst bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Martin Lotze und Frau Prof. Dr. med. Agnes Flöel für die Bereitstellung des Themas und dem damit einhergehenden Vertrauen sowie für die kritische Beurteilung der Arbeit.

Besonders danken möchte ich Dr. Sven Passmann für die zahlreichen Hilfestellungen, Anmerkungen und Beantwortung sämtlicher Fragen während der Studiendurchführung, vor allem aber für die kritische Durchsicht der hier vorliegenden Arbeit und der offenen Diskussion. Ebenso möchte ich mich bei Dr. Passmann für die Einarbeitung und Unterstützung bei der Durchführung der Studie bedanken sowie für die endlose Geduld und das Vertrauen in meine Person. Zu jeder Zeit konnte ich mich an ihn als kompetenten Ansprechpartner wenden.

Des Weiteren möchte ich mich bei der gesamten AG für die freundliche Zusammenarbeit bedanken. Ein besonderer Dank gilt meiner Familie und Freunden, die mich auf dem langen Weg vom Suchen eines passenden Themas bis zur Verfassung und Fertigstellung dieses Dokuments begleitet und unterstützt haben.